

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



# Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH17

Tartu 2015

**Tartu Ülikool, tervishoiu instituut**

# **Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis**

**Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH17**

**Tartu 2015**

## **Käesoleva raporti on koostanud:**

Janika Alloja, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Kati Otsa, Ida-Tallinna Keskhaigla reumatoloogiakeskuse juhataja

Sandra Tälli, Ida-Tallinna Keskhaigla reumatoloog

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

## **Viide raportile:**

Alloja J, Jürisson M, Otsa K, Tälli S, Kiivet R-A. Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis:

ISBN (trükis) 978-9985-4-0916-9

ISBN (pdf) 978-9985-4-0917-6

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel. Aastatel 2015–2016 toetas tervisetehnoloogiate hindamise raportite koostamist Sotsiaalministeerium.



**TerVE**



# Sisukord

<b>Lühendid ja mõisted .....</b>	<b>3</b>
<b>Kokkuvõte.....</b>	<b>5</b>
<b>1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused.....</b>	<b>9</b>
<b>2. Raporti metoodika.....</b>	<b>10</b>
<b>3. RA haigust modifitseeriv ravi .....</b>	<b>15</b>
3.1. RA kirjeldus ja epidemioloogia .....	15
3.2. RA haigust modifitseeriva ravi põhimõtted .....	15
3.3. Ravi tulemuslikkuse hindamine .....	16
3.4. HMRi efektiivsuse ja ohutuse kokkuvõte .....	17
3.5. RA kaasajastatud ravisoovitused.....	19
<b>4. Ülevaade RA bioloogilise ravi kulutõhususe uuringutest .....</b>	<b>22</b>
4.1. Kulutõhususe hindamise metoodika .....	22
4.2. Kulutõhususe hindamise tulemused.....	28
4.3. Kokkuvõte .....	32
<b>5. RA ravi HMRiga Eestis .....</b>	<b>34</b>
5.1. HMR kasutus RA ravis .....	34
5.2. bHMRi efektiivsus .....	41
5.3. Tervishoiuteenuste kasutus enne ja peale bioloogilise ravi algust.....	43
5.4. Kokkuvõte .....	44
<b>6. bHMR kulutõhususe hindamise metoodika Eestis .....</b>	<b>46</b>
6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid .....	46
6.2. Analüüsi sihtrühm.....	46
6.3. Ravistrateegiad.....	47
6.4. Mudeli kirjeldus.....	48
6.5. Mudeli sisendandmed.....	50
<b>7. Kulutõhususe hindamise tulemused .....</b>	<b>63</b>
7.1. Mudeli hindamise metoodika.....	63
7.2. Baasstsenaariumi tulemused .....	64
7.3. Üheparameetriline tundlikkuse analüüs.....	68
7.4. Kokkuvõte .....	69
<b>8. Eelarve mõju analüüs .....</b>	<b>72</b>
8.1. Analüüsi metoodika.....	72
8.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos.....	80
8.3. Kokkuvõte .....	82
<b>9. Järeldused.....</b>	<b>84</b>
<b>10. Soovitused .....</b>	<b>88</b>
<b>Kasutatud kirjandus .....</b>	<b>89</b>
<b>Lisa 1. Lähteülesanne.....</b>	<b>96</b>

<b>Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika .....</b>	<b>100</b>
<b>Lisa 3. EULARi ravi tulemuslikkuse kriteeriumid .....</b>	<b>101</b>
<b>Lisa 4. HMRI efektiivsust käsitlevad uued metaanalüüsid .....</b>	<b>102</b>
<b>Lisa 5. Kulutõhususe uuringute kirjeldus.....</b>	<b>105</b>
<b>Lisa 6. Kulutõhususe uuringutes kasutatud sisendid.....</b>	<b>109</b>
<b>Lisa 7. Kulutõhususe uuringute tulemused (bHMR vs. sHMR) .....</b>	<b>112</b>
<b>Lisa 8. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2013) .....</b>	<b>116</b>
<b>Lisa 9. Mudelis kasutatud sisendite kokkuvõte .....</b>	<b>117</b>
<b>Summary.....</b>	<b>120</b>

## Lühendid ja mõisted

- ABA** – abatasept, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, T-raku tõkesti
- ACR** – American College of Rheumatology; Ameerika Reumatoloogia Kolleegium
- ADA** – adalimumab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, TNF-alfa inhibiitor
- ANA** – anakinra, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, IL-1 inhibiitor
- AZA** – asatiopriin, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine
- bHMR** – bioloogiline haigust modifitseeriv ravim
- BR** – bioloogiline haigust modifitseeriv ravi
- CI** – ingl *confidence intervall*; usaldusvahemik
- CPeg** – pegooltsertolisumaab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, TNF-alfa inhibiitor
- DAS28** – ingl *disease activity score*; skoor, mis kirjeldab põletiku aktiivsust 28 liigese seisundi järgi
- ETA** – etanertsept, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, TNF-alfa inhibiitor
- EULAR** – The European League Against Rheumatism; Euroopa Reumavastane Liiga
- GK** – glükokortikoid, reumatoidartriidi ravis kasutatav põletikku vähendav ravim
- GOL** – golimumab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, TNF-alfa inhibiitor
- HAQ** – ingl *health assessment questionnaire*; skoor, mis kirjeldab patsiendi enda hinnangute alusel üldist terviseseisundit
- HCQ** – hüdroksüklorokviin, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine
- HMR** – haiguse kulgu modifitseeriv ravim/ravi
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega

- INF** – infliksimab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, TNF-alfa inhibiitor
- LEF** – leflunomiid, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine
- MTX** – metotreksaat, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale “
- RA** – reumatoidartriit
- RCT** – ingl *randomized controlled trial*; juhuslikustatud kontrollitud uuring
- RIX** – rituksimab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, B-raku tõkesti
- sHMR** – sünteetiline haigust modifitseeriv ravim
- SR** – sünteetiline haigust modifitseeriv ravi
- SSZ** – sulfasalasiin, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine
- TNF- $\alpha$**  – tuumornekroosifaktor alfa inhibiitor, bHMRi alaliik
- TOC** – tosilisumab, bioloogilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine, IL-6 inhibiitor
- TOF** – tofatsitiniib, sünteetilise haigust modifitseeriva ravimi toimeaine

## Kokkuvõte

Reumatoidartriit (RA) on krooniline põletikuline liigesehaigus, mille levimus Eestis on 0,44% [1]. Haiguse raskuse ja progresseeruva iseloomu tõttu on RA oluline mõju patsientide elukvaliteedile ja töövõimele ning seeläbi tervishoiukuludele ja majandusele tervikuna. Mida varasemas eas ning mida rohkem haigus põhjustab töövõimetust, seda suuremad on kulud. Seetõttu on oluline saada haigus kiirelt kontrolli alla.

RA ravi peamiseks eesmärgiks on haiguse remissioon ja liigesekahjustuste tekke vältimine. RA-d ravitakse haigust modifitseerivate ravimitega (HMR). Sünteetiliste HMRide (sHMR) kõrval on viimasel aastakümnel kasutusel bioloogilised HMRid (bHMR), mis on sHMRidest efektiivsemad, kuid ka kallimad. Bioloogiliste ravimite kasutamise eeltingimuseks on ravi ebaõnnestumine sünteetiliste ravimitega. Seejuures on üldjuhul nõutav eelnev ravi kahe erineva sünteetilise ravimiga [2]. Eesti Haigekassa on seadnud bioloogilise ravi rahastamise eeltingimuseks ravi ebaõnnestumise nelja erineva sHMRiga ja rahastatakse bioloogilist ravi kuni nelja bHMRiga [3]. Bioloogilise ravi suure efektiivsuse tõttu on ravijuhiste üldine suundumus bHMR varasemat kasutust soosiv.

Käesoleva raporti eesmärgiks oli kirjeldada RA haigust modifitseerivate ravimite kasutust Eestis, hinnata bioloogilise ravi kulutõhusust Eesti raviandmete põhjal ja hinnata bioloogilise ravi varasema alustamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Bioloogilise ravi kulutõhusust võrreldi sünteetilise raviga. Peale selle analüüsi, kas ravieesmärkide mittesaavutamisel on bioloogilise ravi varasem alustamine (peale ravi 1–2 sHMRiga) kulutõhusam kui praegune ravipraktika.

Bioloogilise ravi tavapraktika kirjeldamiseks analüüsi HMRide kasutust Ida-Tallinna Keskhaigla (ITK) RA bioloogilise ravi patsientide näitel. Selgus, et enne bioloogilist ravi kasutasid patsiendid keskmiselt 3,4 sHMRi 3,2 aasta jooksul. Ravi esimese sHMRiga kestis keskmiselt 0,9 aastat, teise 0,8 aastat, kolmandaga 0,5 aastat ja neljandaga 1 aasta, kusjuures ravi kestus varieerus patsientide lõikes. Ravi algas sagedamini metotreksaadiga (MTX), sellele järgnes ravi sulfasalasiini ja hüdroksüklorokviiniga. Ekspert hinnangu kohaselt kasutati valdavalt kombinatsioonravi. Selle kasutamist MTX-ravi järgselt soosivad ka Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) ja Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) ravijuhised. 90% ITK bioloogilise ravi patsientidest oli 2014. aasta lõpu seisuga endiselt bioloogilisel ravil, paljude ravi oli algusfaasis. 2014. aasta lõpu seisuga raviti biosimilariga 3% patsientidest.



Bioloogilise ravi efektiivsuse hindamisel Eesti raviandmetel selgus, et bioloogiline ravi oli sünteetilisest ravist efektiivsem. ITK andmetel saavutas bioloogilise raviga juba 3. ravikuuks hea ravitulemuse (defineeritud EULARi kriteeriumide alusel) 41% ja mõõduka ravitulemuse 48% patsientidest. 6. ravikuuks oli hea ja mõõdukas ravitulemus vastavalt 51% ja 41% patsientidest. Kasutatud teaduskirjanduse andmetel saavutas sünteetilise raviga 6. ravikuuks hea ravitulemuse vaid 16% ja mõõduka ravitulemuse 36% patsientidest.

RA bioloogilise ravi kulutõhususe hindamiseks koostati esmalt teaduskirjanduse süstemaatiline ülevaade. Teaduskirjanduse andmetel võidab patsient bioloogilise raviga elua jooksul 0,1–3,4 kvaliteetset eluaastat (QALY) võrreldes sünteetilise raviga. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) varieerus uuringute lõikes vahemikus 3100 – 528 000 eurot võidetud QALY kohta, jäädes enamasti alla 100 000 euro. Bioloogilise ravi varasema alustamisega (sõltuvalt uuringust bioloogiline ravi kohe võrreldes raviga peale 2 või 3 sHMR; bioloogiline ravi peale 2 sHMR võrreldes raviga peale 3 sHMR) kaasnev tervisevõit oli teaduskirjanduse andmetel väike ( $\leq 0,1$  QALYt 5 aasta perspektiivis). bHMRi varasema kasutamise pikaajalist mõju on analüüsitud vaid ühes uuringus, mille kohaselt kaasnes bioloogilise ravi varasema alustamisega võit elukvaliteedis (0,2 QALYt) 10 aasta, kuid mitte elua perspektiivis. Teaduskirjanduse põhjal ei saa anda ühest hinnangut bioloogilise ravi kulutõhususele võrreldes sünteetilise raviga ega bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhususele võrreldes ravi hilisema alustamisega. Peale selle tuleb arvestada, et ravipraktika ja tervishoiuteenuste maksumuse tase on riigiti erinev ning seetõttu ei ole võimalik teiste riikide andmetel teostatud analüüside tulemusi Eesti olustikku üle kanda.

Bioloogilise ravi kulutõhususe hindamiseks Eesti oludes konstrueeriti mikrosimulatsioonimudel, kus jälgiti ravimite järjestikust kasutamist juhul, kui 3 kuu jooksul ei saavutatud piisavat ravitulemust. Sisendandmetena kasutati ITK bioloogilist ravi saavate patsientide raviandmeid, Eesti Haigekassa andmeid raviarvete ja ambulatoorse ravimikasutuse kohta ning demograafilisi andmeid Statistikaameti andmebaasist. Vajadusel kombineeriti Eesti andmeid teaduskirjanduses avaldatud andmetega. Arvutustes lähtuti ühiskonna perspektiivist. Bioloogilise ravi tavapraktikana defineeriti ravi alustamine MTXga, millele järgneb sHMRi kombinatsioonravi keskmiselt 2,4 toimeainega (s.o kokku keskmiselt 3,4 toimeainet), millele omakorda järgnes ravi kuni nelja bHMRiga. Varasema bioloogilise ravina defineeriti bioloogiline ravi peale keskmiselt 1,7 aastat kestvat ravi 2 erineva sHMRiga. Varase bioloogilise ravina defineeriti bioloogiline ravi peale keskmiselt 0,9 aastat kestvat ravi 1 sHMRiga. Peale selle eristati olukorda, kus

bioloogiline ravi algas kiiremini sHMRide intensiivsema kombineerimise (s.o kolmikravi) tõttu.

Kulutõhususe analüüsi tulemuste järgi võib patsient bioloogilise ravi tavapraktikaga eluea jooksul keskmiselt 1,4 QALYt (diskonteerimismäär 5% aastas) võrreldes sünteetilise raviga. See vastab teaduskirjanduse andmetele ja on märkimisväärne tulemus. Võit QALYdes tulenes eeskätt patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi paranemisest ravi alguses ja ravi kestel võrreldes sünteetilise raviga. Võrreldes ainult sünteetilise raviga hoiti bioloogilise raviga terviseseisundi paranemise tõttu kokku haiguse raskusastmest sõltuvates kuludes (nt operatsioonid) ja töövõime kaotusest tulenevates kaudsetes kuludes, kuid kaasnesid suured bioloogilise ravi teenuse kulud. ICER oli keskmiselt 46 000 eurot võidetud QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis varieerus ICER vahemikus 34 000 – 64 000 eurot võidetud QALY kohta. Tulemust mõjutas kõige rohkem terviseseisundi muutumise ulatus bioloogilise ravi ajal. Bioloogilise ravi maksumuse prognoositust kiirema vähenemise korral (52% 10 aasta jooksul 35% asemel) oli ICER keskmiselt 38 000 eurot võidetud QALY kohta.

Võrreldes praeguse bioloogilise ravi tavapraktikaga Eestis, saavutataks ravi varasema alustamisega eeskätt kiirem tervisega seotud elukvaliteedi paranemine ravi alguses. Samas oleks bioloogilise ravi varasema alustamise korral võidetud tervisetulem väike (0,1–0,2 QALYt) ja täiendkulu tõhususe määr suhteliselt suur (sünteetilisele kolmikravile järgneva bioloogilise ravi korral oleks ICER 63 000 eurot, 1–2 sHMRile järgneva bioloogilise ravi korral isegi pisut suurem, s.o 66 000 – 67 000 eurot võidetud QALY kohta). Alternatiivsetest bioloogilise ravi strateegiatest oli võrreldes tavapraktikaga kulutõhusaim kolmikravile järgnev bioloogiline ravi. See tulenes asjaolust, et kolmikravi oli efektiivsem kui tavaline sHMRi kombinatsioonravi (2 sHMRi kombineerimine). See strateegia ei eeldanud ka muutusi Eesti Haigekassa bioloogilise ravi rahastamise tingimustes.

Ka mudeli sisendparameetrite varieeruvuse mõju hindamisel ei osutunud alternatiivsed bioloogilise ravi strateegiad kulutõhusaks, seda ka mitte madalama diskonteerimismäära ega ravi maksumuse kiirema vähenemise korral. Tundlikkuse analüüsis oli ICER vahemikus 44 000 – 107 000 eurot võidetud QALY kohta. Analoogselt bioloogilise ravi tavapraktikaga mõjutas tulemusi kõige rohkem terviseseisundi muutus bioloogilisel ravil. Bioloogilise ravi maksumuse prognoositust kiirem vähenemine ICERit märkimisväärselt ei mõjutanud. Varasem bioloogilise raviga alustamine võimaldab terviseseisundi halvenemist pidurdada, kuid bioloogilist ravi võivad saada patsiendid, kelle haigus oleks kontrollitav ka sHMRiga. Peab arvestama, et tõendus bioloogilise ravi varase alustamise pikaajalise

efektiivsuse kohta on seni piiratud. On võimalik, et piisava tõenduse akumulereerimisel on positiivne mõju RA varase bioloogilise ravi kulutõhususe hinnangule.

Eelarvemõju analüüsil selgus, et biosimilaride kasutuselevõtt langetab oluliselt bioloogilise ravi teenuse hinnataset ja suunates kokkuhoiuga võidetud raha uute patsientide ravisse, on võimalik järgneva 10 aasta jooksul mõõduka lisakuluga ravida olulist osa bioloogilist ravi vajavatest RA patsientidest. Eelarvemõju baasstsenaariumis eeldati, et bioloogilise ravi keskmine maksumus patsiendi kohta väheneb 10 aasta jooksul 35%, mis võimaldab igal aastal ravi alustavate patsientide arvu suurenemist 37-lt 45-le. Analüüsi tulemusena leiti, et Eesti Haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile kasvavad järgneva 10 aasta jooksul 4,7 mln eurolt 6 mln eurole. Kui 2017. aastast otsustatakse bioloogilise ravi rahastamist alustada juba peale ravi ebaõnnestumist 1 või 2 sHMRiga, kasvab Eesti Haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastaks vastavalt 6,9 ja 6,5 mln eurole. Võrreldes tavapraktika jätkumisega kaasneks sellisel juhul lisakulu vastavalt 0,8 ja 0,4 mln eurot aastas. Juhul, kui bioloogilise ravi keskmine maksumus väheneb baasstsenaariumis prognoositust rohkem (52%) ja uute patsientide arv on suurem, on Eesti Haigekassa bioloogilise ravi kulude kasv isegi prognoositust väiksem (10 aasta jooksul 4,6 mln eurolt 5,7 mln eurole). Bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasnev lisakulu võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga oleks sarnases suurusjärgus baasstsenaariumi tulemustega (bioloogilise ravi strateegiatel peale 1 ja 2 sHMRi vastavalt keskmiselt 0,6 ja 0,3 mln eurot aastas).

Uuringu tulemuste alusel soovitatakse uute biosimilaride turule tulekul lisada need kiirelt tervishoiuteenuste loetellu. See võimaldab bioloogilise ravi teenuse maksumuse vähenemise tõttu ravida mõõduka lisakuluga olulist osa bioloogilist ravi vajavatest RA patsientidest. Kuigi bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasnev kulu QALY kohta võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga on suhteliselt suur, on lisanduv kulu Eesti Haigekassa eelarvele mõõdukas. Seetõttu võib kaaluda sHMRi arvulise piirangu leevendamist enne bioloogilist ravi. On võimalik, et tõenduse lisandumine varase bioloogilise ravi pikaajalise efektiivsuse kohta mõjutab lähiaastatel kulutõhususe hinnangut positiivselt, mistõttu oleks vajalik analüüsi korrata.

# 1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Käesolev raport põhineb Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi välja antud tervise- tehnoloogia hindamise raportil TTH01 „Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega“ [4]. Nimetatud raporti eesmärgiks oli võrrelda reumatoidartriidi (RA) ravistrateegiate efektiivsust ja ohutust ning hinnata bioloogilise ravi kulutõhusust teaduskirjanduse alusel. Raport andis esmalt ülevaate RAst ja selle tüsistustest, haiguse diagnoosimise võimalustest, avaldumusest maailmas ja Eestis, olulisematest ravimirühmadest, ravimite näidustustest ja vastunäidustustest ning kaasaegsetest ravisoovitustest Euroopas ja USAs. Raporti põhiosa moodustas süstemaatiline teaduskirjanduse ülevaade RA bioloogilise ravi efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe kohta aastani 2012 (osaliselt). Reportis ei hinnatud RA bioloogilise ravi kulutõhusust Eesti andmete põhjal.

Käesolev raport (TTH17) on jätk eelmainitud raportile. Siinse raporti eesmärk on hinnata RA bioloogilise ravi kulutõhusust ühiskonna vaatenurgast Eesti raviandmete põhjal ja bioloogilise ravi varase(ma) alustamise mõju Eesti Haigekassa eelarvele.

Uurimisküsimused:

1. Milline on uus tõendusmaterjal RA bioloogilise ravi efektiivsuse kohta?
2. Millised on uued ravisoovitused RA ravis?
3. Milline on tõendusmaterjal RA bioloogilise ravi kulutõhususe kohta maailmas?
4. Milline on RA haigust modifitseerivate ravimite kasutus Eestis ja milline on bioloogilise ravi tavapraktika?
5. Kas RA bioloogilise ravi tavapraktika on kulutõhusam kui ainult sünteetiline ravi, arvestades Eesti ravitulemusi ja ravikulusid?
6. Kas ravieesmärkide mittesaavutamisel on bioloogilise ravi varasem alustamine kulutõhusam kui bioloogilise ravi tavapraktika?
7. Millised on tervishoiusüsteemi rahastaja kulud erinevate bioloogilise ravi strateegiate korral?

Raportis antakse esmalt lühiülevaade lisandunud tõendusest RA bioloogilise ravi efektiivsuse ja ohutuse kohta ning RA ravisoovituste muutusest alates 2012. aastast. Kulutõhususe hindamine algab kirjanduse ülevaatest, mis võtab kokku mujal maailmas läbi viidud kulutõhususe uuringute tulemused, millele järgnevad Eesti andmetel põhinev RA bioloogilise ravi kulutõhususe arvutamise meetodika kirjeldus ja analüüsi tulemused. Kulutõhususe hindamise tulemusena antakse hinnang ühiskonna vaatenurgast tehtavate kulutuste proportsionaalsusele, võttes arvesse saavutatud tervisetulemit. Lisaks hinnatakse eelarvemõju analüüsis tervishoiusüsteemi rahastaja kulusid erinevate ravistrateegiate korral.

## 2. Raporti metoodika

### Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment, HTA*) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõenduspõhist informatsiooni tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta. Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt Lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumise, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus.

### Raporti fookus

Raportis keskenduti RA haigust modifitseerivatele ravimitele ja teisi RA raviks kasutatavaid ravimeid (valuvaigistid, glükokortikoidid) ei käsitletud. Raportis ei eristatud ravimpreparaate, vaid toimeaineid. Raportis kasutati järgmisi RA raviga seotud mõisteid:

- sünteetiline ravi (SR) – ravi sünteetilis(t)e haigust modifitseeriva(te) ravimi(te)ga (sHMR);
- bioloogiline ravi (BR) – ravi bioloogilis(t)e haigust modifitseeriva(te) ravimi(te)ga (bHMR);
- haigust modifitseeriv ravi (HMR) – järjestikune ravi sHMRi(de) ja seejärel bHMRi(de)ga;
- ravistrateegia – toimeainete ja/või toimeainete kombinatsioonide järjestus, mida patsiendi raviks kasutatakse peale ravi ebaõnnestumist iga toimeaine ja/või toimeainete kombinatsiooniga.

Analüüsi sihtrühmaks olid RA diagnoosiga patsiendid, kelle haigus oli aktiivne vaatamata ravile sHMRi(de)ga ja kes on seetõttu bioloogilise ravi kandidaadid.

### Kirjanduse otsing: kulutõhusus

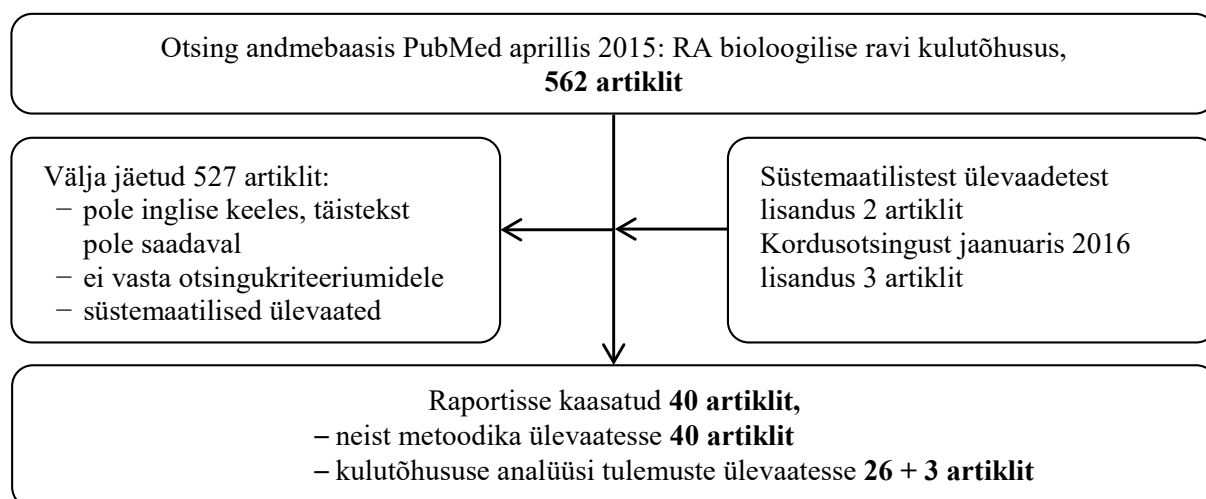
RA bioloogilise ravi kulutõhusust hindavate artiklite otsing tehti aprillis 2015 andmebaasis PubMed (vt Lisa 2). Otsingu tulemusel leiti 562 viidet, millest inglis-

keelseid oli 550 ja täistekstina saadaval 442. Viidete läbivaatamisel lähtuti pealkirjadest ja lühikokkuvõtetest, vajadusel kontrolliti artikli sisu. Artiklite sobivust hinnati järgmiste kriteeriumide alusel:

- 1) populatsioon: täiskasvanud RA diagnoosiga patsiendid;
- 2) uuritav raviviis: bHMR või seda sisaldav ravistrateegia;
- 3) võrreldav raviviis: sHMR või sHMRidest koosnev ravistrateegia, bHMR või seda sisaldav ravistrateegia;
- 4) väljund: kulud, QALYd, ICER;
- 5) analüüsi jälgimisperiood: vähemalt 5 aastat.

Nendele kriteeriumidele vastas 35 artiklit. Kõrvale jäeti artiklid, kus hinnati bHMRi või seda sisaldava ravistrateegia tulemuslikkust muul viisil kui QALYdes (näiteks ravi õnnestumise protsent, remissiooni kestus), mille jälgimisperiood oli lühem kui 5 aastat või kus ei olnud võrdlust alternatiivse raviga. Süstemaatiliste ülevaadete hulgast leiti veel kaks kriteeriumidele vastavat artiklit. Kordusotsing teostati 2016. aasta jaanuaris, millega lisandus 3 viidet.

Valitud artiklite baasil koostati ülevaade bHMRi kulutõhususe hindamise metoodikast ja tulemustest. Metoodika ülevaatesse kaasati kõik 40 artiklit, tulemuste ülevaate tarbeks võeti vaatluse alla bioloogilise ravi võrdlused sünteetilise raviga (26 uuringut) ja bioloogilise ravi võrdlused varase(ma) bioloogilise raviga (3 uuringut). Tulemuste ülevaatest jäeti välja uuringud, kus bHMRi toimeaine kulutõhusust hinnati teis(t)e bHMR toimeaine(te) suhtes. Artiklite valimise protsessi kirjeldab joonis 1.



**Joonis 1.** Metoodika ja kulutõhususe analüüsi tulemuste ülevaatesse kaasatud artiklite valimine

Artiklites esitatud ICER konverteeriti võrdlemise lihtsustamise eesmärgil eurodesse Euroopa Keskpanga 08.02.2016 kursi alusel [5] ja 2014. aasta hindadesse Eesti tarbijahinnaindeksi alusel [6]. Ülevaade RA bioloogilise ravi kulutõhususest teiste riikide andmetel on esitatud peatükis 4.

## Andmepäringud

Tehti järgmised umbisikulised andmepäringud.

1. Haiguse kulu, sHMRi kasutuse, bioloogilise ravi efektiivsuse, ravimivahetuse sageduse ja põhjuste hindamiseks tehti andmepäring ITKst seal 2007–2014. aastal ravitud RA bioloogilise ravi patsientide kohta. Päringuga saadi järgmised andmed: patsientide sugu, sünniaasta ja raviandmed (RA diagnoosimise aasta, sHMRi ravimid enne bioloogilist ravi aasta täpsusega, bioloogilise ravi alguse kuupäev, bHMRi manustamise kuupäevad, HAQ ja DAS28 skoorid ravi vältel, bHMRi vahetamise või ravi katkestamise põhjused).
2. Otseste ravikulude hindamiseks tehti andmepäring Eesti Haigekassast kõigi RA (RHK-10 koodiga M05 või M06 põhi- või kaasuva haigusena raviarvel) patsientide raviarvetele perioodil 2005–2014. Päringuga saadi järgmised andmed: patsiendi vanus, sugu, arve number, arve kuupäev, arve pikkus päevades, ravitüüp, kõik diagnoosi koodid, teenuse kood, nimetus, hulk ja summa.
3. Ambulatoorse ravimikasutuse (sHMR, glükokortikoidravi) kulude hindamiseks tehti andmepäring Eesti Haigekassast RA diagnoosiga patsientide eeldatavalt RA raviks välja ostetud retseptiravimite (vt tabel 1) kasutusele aastatel 2005–2014. Päringuga saadi järgmised andmed: retsepti number, toimeaine ja ATC kood, ravimi nimi, diagnoosi kood, väljakirjutamise kuupäev, väljaostmise kuupäev, hind, kogus.

**Tabel 1.** RA näidustusel kasutatavad sHMRid ja glükokortikoidid [4]

ATC kood	Toimeaine
A07EC01	sulfasalasiin
H02AB04	metüülprednisoloon
H02AB06	prednisoloon
L01AA01	tsüklofosfamiid
L01AA02	kloorambutsiil
L04AA13	leflunomiid
L04AD01	tsüklosporiin

ATC kood	Toimeaine
L04AX01	asatiopriin
L04AX03	metotreksaat
P01BA02	hüdroksüklorokviin

4. RA patsientide töövõime languse ja kaudsete kulude hindamiseks tehti andmepäring Eesti Haigekassast kõigi RA diagnoosiga patsientide töövõimetuslehtede seas aastatel 2012–2014 ja RA bioloogilise ravi patsientide töövõimetuslehtede seas aastatel 2005–2014. Koguti järgmised andmed: töövõimetuslehte põhjus, töövõimetuslehe algus- ja lõppkuupäev, makstud hüvitis. Kuna analüüsil selgus, et töövõimetuslehtede infot ei olnud võimalik eristada patsiendi terviseseisundi lõikes, jäeti need andmed kaudsete kulude hindamisel kõrvale.

RA diagnoosiga patsientide HMRi kasutuse ja bHMRi kulutõhususe analüüsiks vajalike sisendandmete taotlemiseks ITKst ja Eesti Haigekassast saadi load Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteest ja Andmekaitse Inspeksioonist. Eri allikatest pärinev info seoti umbisikulise koodi alusel.

### Andmeanalüüs

Raviandmetes kontrolliti sisestusvigu ja andmed viidi andmebaasi kujule. Andmed raviarvete, raviarvel kajastuvate teenuste ja diagnooside, retseptide ning töövõimetuslehtede kohta aastate lõikes koondati ühtsesse Accessi andmebaasi, kuhu lisati ka info ITKs bioloogilist ravi saavate patsientide kohta.

Kõik rahalised väärtused (arve summa raviarvetel, hüvitatud summa retseptidel ja töövõimetuslehtedel) korrigeeriti 2014. aasta lõpu Eesti tarbijahinnaindeksiga [6]. Raviarvete, retseptide ja töövõimetuslehtede dünaamikat ei analüüsitud aastate lõikes, vaid võrreldes bioloogilise ravi algusega, st mitu aastat enne või peale bioloogilise ravi algust sündmus toimus. Kuigi kõikide RA diagnoosiga patsientide raviarved ja retseptid olid olemas 10 aasta kohta, erines bioloogilise ravi algusaasta patsientide lõikes ja seetõttu ka jälgimisperiood enne ja peale bioloogilise ravi algust. Periood enne bioloogilist ravi oli 2–10 aastat ja periood peale bioloogilist ravi oli 0–8 aastat.



## **Kulutõhususe modelleerimine**

Kulutõhususe analüüs võimaldab hinnata, kas uue tervisetehnoloogia suurem efektiivsus ja sellest tulenev parem elukvaliteet ning väiksemad kulud ühiskonnale/majandusele kaaluvad üles suuremad tervishoiukulud. Kulutõhususe analüüsi aluseks on kliiniliselt oluliste terviseseisundite, nendevaheliste üleminekutõenäosuste, kliiniliselt olulise ajahorisondi, vaatlusaluse perspektiivi ning seisunditega kaasnevate kulude ja kasulikkuse hindamine.

Kulude ja tervisetulemite leidmisel on oluline määratleda, kelle seisukohalt võimalikke tervisetulemeid ja kulusid vaadeldakse ning millist tervishoiu tasandit saadud tulemused puudutavad. RA on krooniline progresseeruv haigus, mis mõjutab oluliselt inimese töövõimet, seetõttu lähtuti käesolevas analüüsis rahastaja ja ühiskonna perspektiivist ning analüüsi kaasati lisaks otsestele ravikuludele ka kaudsed (töövõime langusest tulenevad) kulud. Kõrvale jäeti patsiendi kulud ja riigi kulud töövõimetuspensionitele. Elu pikkust ja kvaliteeti hinnati kvaliteetsetes eluaastates.

RA bioloogilise ravi kulutõhusust hinnati järgmistes aspektides:

- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALY),
- täiendkulu tõhususe määr (ICER).

Kulutõhususe hindamisel võrreldi ICERit riigi maksevalmiduse piiriga. Üldlevinud praktikana kasutati maksevalmiduse piirina riigi kolmekordset SKP väärtust inimese kohta [7], mis 2014. aastal Eestis oli 46 000 eurot [6].

Analüüsis kasutatud Markovi mudeli kirjeldus koos sisendandmetega on esitatud peatükis 6 ja analüüsi tulemused peatükis 7.

## **Eelarvemõju modelleerimine**

Eelarve mõju analüüsis võeti vaatluse alla RA raviga seotud otsene kulu Eesti Haigekassa eelarvele 10 aasta perspektiivis. Analüüsi tarbeks koostati kohordipõhine mudel, kus igal eelarveaastal jälgiti, mis ravifaasis on iga kohort (sünteesilisel, bioloogilisel või sümptomaatilisel ravil), milline on nende keskmine terviseseisund ja millised on iga kohordi raviga seotud kulud. Lisaks otsesele kulule, mis kaasnes bioloogilise ravi praeguse tavapraktikaga, analüüsiti, milline oleks kulu juhul, kui bioloogiline ravi algaks varem. Kulud esitati vastava aasta hindades ja neid ei diskonteeritud.

### **3. RA haigust modifitseeriv ravi**

Käesolevas peatükis antakse lühiülevaate lisandunud tõendusest RA haigust modifitseeriva ravi (HMR) efektiivsuse ja ohutuse kohta ning kaasajastatud ravi-soovitustest alates aastast 2013. Põhjalikumalt käsitletakse RA HMRi efektiivsust ja ohutust eelmises selleteemalises raportis [4].

#### **3.1. RA kirjeldus ja epidemioloogia**

RA on krooniline põletikuline liigesehaigus, mida iseloomustavad süvenev tervise-ga seotud elukvaliteedi halvenemine, süsteemsed komplikatsioonid, suremusriski suurenemine ja suurenenud sotsiaalmajanduslik koormus [8, 9]. Patogeneetiliselt on tegemist autoimmuunse tekkega liigese sünoviaalkesta erosiivse põletikuga, mis väljendub eeskätt labakäte ja labajalgade väiksemate liigeste valulikkuse ja tursena. Haigust iseloomustab krooniline perioodiliste ägenemistega progresseeruv kulg, mis võib kaasa tuua süveneva liigesekahjustuse, töövõime kaotuse ja puude [10]. Ebasoodsa prognoosi riskifaktoriteks on põletiku kõrge aktiivsus, liigesevälised kahjustused (näiteks süsteemse vaskuliidi või reumatoidsõlmede esinemine), autoantikehade esinemine (positiivne reumatoidfaktor või tsükliilise tsitrullineeri-tud peptiidi vastased antikehad seerumis) ning radiograafiliselt nähtavad luu erosioonid [11, 12]. RA diagnoosiga patsientide suremus on suurenenud infektsioo-nide, seedetrakti ja kardiovaskulaarsete haiguste tõttu [10]. Õigeaegne ja küllalda-ne ravi mõjutab oluliselt haiguse kulgu ning pidurdab liigesekahjustuse ja puude teket [10].

RA levimus Eestis on 0,44% [1]. Avaldumus on püsinud 100–150 juhu vahel 100 000 inimese kohta aastas (1998–2013) [13]. Avaldumus naistel on kolm korda suurem kui meestel, kõige sagedamini haigestuvad 55–74-aastased inimesed [13]. Viimas-tel aastakümnetel on maailmas täheldatud haigestumisea tõusu [14].

#### **3.2. RA haigust modifitseeriva ravi põhimõtted**

Vastavalt Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) ja Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi (ACR) ravijuhistele on RA ravi eesmärgiks remissiooni või haiguse madala aktiivsuse saavutamine [9, 11, 12]. Ravi soovitatakse alustada kohe, kui RA diagnoos on kinnitatud, ja eeldusel, et puuduvad vastunäidustused [10].

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite ja glükokortikoidide (GK) kõrval kasutatakse haigust modifitseerivat ravi (HMR). HMRis kasutatakse sünteetilisi (sHMR) ja bioloogilisi (bHMR) ravimeid, mis erinevad toimemehhanismi poolest. Ravi alustatakse üldjuhul sHMRi monoraviga. Esmavaliku ravimiks on metotreksaat (MTX), lisaks on kasutusel sulfasalasiin (SSZ), leflunomiid (LEF), hüdroksüklo-rokviin (HCQ) ja asatiopriin (AZA). Ravi eesmärgi mittesaavutamisel soovitatakse ravi kombineerida teiste sünteetiliste ravimitega või lisada raviskeemi bioloogiline ravim [9, 11, 12].

Bioloogiline ravi on näidustatud patsientidel, kelle haigus jääb sünteetilisest ravist hoolimata aktiivseks. bHMRidest on esmavalikus TNF- $\alpha$  inhibiitorid adalimumab (ADA), etanertsept (ETA), infliksimab (INF), golimumab (GOL) ja tsertolisumab-pegol (CPeg), IL-1 inhibiitor anakinra (ANA) ning IL-6 inhibiitor tosilisumab (TOC). Neid kõiki kasutatakse eelkõige koos metotreksaadiga või sünteetiliste ravimite kombinatsiooniga. Juhul, kui ravi esimese bHMRiga ebaõnnestub, on näidustatud järgmine bioloogiline ravim eelpool nimetatute seast või teised bioloogilised ravimid – rituksimab (RIX) ja abatsept (ABA). Ebapiisava ravitulemuse korral soovitatakse suurendada manustamissagedust, kombineerida teiste sHMRi toimeainetega või asendada teise bHMRiga [9, 11, 12]. Bioloogiliste ravimite kasutuselevõtt on oluliselt parandanud ravitulemusi [8].

Uudse toimemehhanismiga sHMRi tofatsitiniibi (TOF) on EULARi ravijuhistes soovitatud kasutada RA bioloogilise ravi ebaefektiivsuse korral [11]. Raporti kirjutamise ajal ei olnud TOF-i kasutamisluba Euroopa Liidus.

### **3.3. Ravi tulemuslikkuse hindamine**

RA ravi tulemuslikkust hinnatakse ja ravi muudetakse eeskätt haiguse aktiivsuse ja selle muutuse alusel [9-11]. Haiguse aktiivsuse hindamine põhineb kliinilistel ja laboratoorsetel põletikunäitajatel [10]. Vastavalt EULARi ja ACRi ravijuhistele hinnatakse tavapraktikas haiguse aktiivsust põhiliselt komposiitindeksi DAS28 (*Disease Activity Score*) abil, mis on valideeritud nii haiguse radiograafilisele progresseerumise kui ka patsientide tervise enesehinnangu (HAQ) skoori alusel [15]. DAS28 kirjeldab ühe numbriga põletikuliste liigeste arvu (kuni 28 liigest), vere põletikunäitajaid (erütrotsüütide settimise kiirust või C-reaktiivse proteiini taset seerumis) ja patsiendi tervise enesehinnangut visuaalsel analoog-skaalal [16]. DAS28 skoor varieerub vahemikus 0–9,4, kusjuures väärtust < 2,6 loetakse haiguse remissiooniks, väärtust  $\geq 2,6$  kuni < 3,2 madalaks, väärtust  $\geq 3,2$  kuni  $\leq 5,1$  mõõdukaks ja väärtust > 5,1 kõrgeks aktiivsuseks [9]. Ravi tulemuslik-

kuse hindamisel EULARi kriteeriumide alusel arvestatakse nii DAS28 skoori kui ka selle muutust võrreldes eelmise hinnanguga (vt Lisa 3).

Ravi tulemuslikkuse hindamiseks kliinilistes uuringutes kasutatakse sageli ACRi defineeritud paranemise kriteeriume. ACRi skoor kirjeldab haiguse aktiivsuse põhiliste näitajate (põletikuliste liigete arv, patsiendi tervise enesehinnang, valu, vere põletikunäitajate tase) vähenemist. Skoori väärtused ACR20, ACR50 ja ACR70 tähistavad vastavalt haigusnäitajate keskmist protsentuaalset vähenemist alates ravi algusest [17].

Patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutatakse eelkõige geneerilist HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) küsimustikku, millega hinnatakse patsiendi terviseseisundit 8 aspektist [18]. Radioloogilised mõõdikud (Sharp, van der Heijde, Larsen skoor) kirjeldavad liigesekahjustuse ulatust.

### **3.4. HMRi efektiivsuse ja ohutuse kokkuvõte**

Süsteemaatiline ülevaade HMRide efektiivsuse ja ohutuse uuringute kohta aastani 2012 on esitatud eelmises selleteemalises TTH raportis [4]. Raportis järeldati, et bHMR + sHMR kombinatsioonravi on efektiivsem kui sHMRi või bHMRi monoravi, kusjuures kõrvaltoimete risk on kolme strateegia puhul sarnane. 6. ravikuuks saavutas erinevate uuringute andmetel ACR50 taseme MTXi monoraviga 4–14%, bHMRi monoraviga 20–30% ja bHMR + sHMRi kombinatsioonraviga 11–49% patsientidest; kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vastavalt 4–17%, 0–7% ja 0–21% patsientidest. Käesolevas raportis on nendele tulemustele lisatud kokkuvõtte süsteemaatiliste ülevaadete ja metaanalüüside tulemustest, mida kasutati EULARi 2013. aasta RA ravijuhiste koostamisel. Uuringute täpsem kirjeldus on toodud Lisas 4.

Kinnitust leidis sHMRi suur efektiivsus RA ravis [19]. Varasemate uuringute andmetel on kombinatsioonravi (MTX + SSZ + HCQ) monoravist (MTX) efektiivsem [20]. Hiljuti on näidatud, et vaatamata aeglasemale toimele (aeglasem DAS28 skoori vähenemine 3 kuu jooksul) on MTXi monoravi aasta jooksul efektiivsusest võrreldav kohese sHMRi kombinatsioonraviga [21]. Lisaks on näidatud, et vaatamata kiiremale toimele ei osutunud kohene kombinatsioonravi aasta jooksul kliiniliselt ega radioloogiliselt efektiivsemaks kui eskaleeruv kombinatsioonravi (ravi alustatakse MTXiga ja teised sHMRi toimeained lisatakse raviskeemi vastavalt vajadusele), sh ebasoodsa prognoosiga haigetel [22]. Samas peab arvestama, et nende uuringute järelduste ekstrapoleerimine kliinilisse praktikasse on kompli-

seeritud metoodiliste küsitavuste tõttu [19, 23]. sHMRi ravimite efektiivsuse võrdluse tulemusel osutus MTX jätkuvalt valikravimiks.

Bioloogilise ravi efektiivsust võrreldi sHMRiga [24]. Kinnitust leidis, et sHMR + bHMR kombinatsioonravi on nii kliiniliselt kui ka radiograafiliselt oluliselt efektiivsem kui sHMRi (MTX) monoravi või bHMRi monoravi. Eskaleeruva sHMRi kombinatsioonravi ja eskaleeruva bHMRi kombinatsioonravi (bHMR vajaduspõhine lisamine MTXile) omavahelisel võrdlusel on uuringutulemused pikaajaliste efektiivsusnäitajate osas lahknevad. Kliinilistes uuringutes on näidatud sHMRi kombinatsioonravi võrreldavat efektiivsust bHMRi kombinatsioonraviga. Samas on bHMRi lisamise korral näidatud kiiremat ravieesmärgi saavutamist ja haiguse aeglasemat radiograafilist progresseerumist. Varase bioloogilise ravi eeliseks on haigusnähtude kiirem vähenemine ja haiguse aeglasem radiograafiline progresseerumine 3–5 aasta jooksul, kuid tõendus pikaajaliste (> 5 aasta) tulemusnäitajate osas on seni ebapiisav. bHMRi ravi katkestamine on võimalik, kuid pikaajalised kliinilised tulemused on paremad ravi jätkamisel; remissiooni korral võib bHMRi annust vähendada. bHMRi toimeainete vahetuse pikaajalise efektiivsuse kohta puudub piisav tõendus.

HMRi ohutuse hindamisel [25] leidis kinnitust sHMRi ja bHMRi varasemalt teadaolev ohutusprofiil RA ravis. bHMRiga ravitavatel patsientidel esines suurem risk rasketele infektsioonidele kui sHMRiga ravitavatel patsientidel. Risk pahaloomuliste kasvajate tekkeks (sh lümfoom, nahavähk) ei olnud bioloogilise ravi saajatel suurenenud, v.a melanoomi puhul.

Lisaks HMRile hinnati ka GK toimet varase RA ravis [19]. Prednisolooni lisamine MTXile osutus efektiivseks: kiirenes remissiooni saabumine, vähenesid põletikulise aktiivsuse näitajad (DAS skoor) ja paranes tervise enesehinnang (HAQ skoor), aeglustus ka radiograafiliselt hinnatav liigesekahjustuse areng.

Tõendus bioloogilise ravi varase alustamise efektiivsuse kohta on ebapiisav. Uuringutes on näidatud varase ravi suuremat efektiivsust nii ravivastuse saavutamise kui ka HAQ skoori vähenemise osas. Jamal *et al.* [26] tõid välja, et bioloogilise ravi alustamisega haiguse varases faasis (haiguse kestvus vastavalt  $\leq 3$  aastat ja  $> 3$  aastat) saavutati parem ravivastus ja suurem HAQ skoori vähenemine: 52. nädalal saavutas ACR50 ravivastuse vastavalt 46% ja 37% patsientidest ja HAQ skoor vähenes vastavalt 0,77 ja 0,59 võrra. Kooij *et al.* [27] näitasid kliinilise uuringu BeSt andmetel, et HAQ skoori vähenemine 3 aasta jooksul oli suurem patsientidel, kelle ravi alustati kohe bHMRiga, kui nendel patsientidel, kellel alustati bioloogilist ravi peale ravi ebaõnnestumist  $\geq 3$  sHMRi toimeainega.

Eeldatakse, et varase ravi abil on võimalik autoimmuunne põletikuahel peatada ja haigus välja ravida (nn *window of opportunity*) [28]. See võimaldaks peale remissiooni saavutamist ravimi doosi vähendada või ravi lõpetada. Kooij *et al.* [27] töid välja, et peale kaht aastat ravi INFigas võis hea ravitulemuse tõttu ravi katkestada 56% ja 29% patsientidest (vastavalt patsiendid, kelle ravi algas kohe bHMRiga ja kellel bioloogiline ravi algas peale sünteetilise ravi ebaõnnestumist). Praegu saavutab ravimivaba remissiooni siiski väike osa patsientidest ja on ebaselge, kas see tuleneb bioloogilise ravi varasest alustamisest [28].

### 3.5. RA kaasajastatud ravisoovitused

EULARi ravijuhised ajakohastati 2013. aastal [11] ning ACRi ravijuhised 2015. aastal [9]. Mõlemad ravijuhised põhinevad teaduskirjanduse süstemaatilistel ülevaadetel ja metaanalüüsidel ning ekspertide nõukogu otsustel. Alljärgnevalt on ära toodud ravijuhiste kokkuvõtte, milles on tähelepanu pööratud eelkõige HMRi alustamisele ja muutmisele.

EULARi 2013. aasta ravijuhiste [11] järgi soovitatakse ravi alustada kohe peale diagnoosi kinnitamist. Ravi eesmärgiks on remissioon või selle mittesaavutamisel haiguse madal aktiivsus. Ravi tulemuslikkust soovitatakse hinnata sagedasti, s.o 1–3 kuu järel aktiivse haigusega patsientidel. Ravi soovitatakse muuta, kui 3 kuu järel ei vähene haiguse aktiivsus või kui 6 kuu jooksul ei saavutata ravi eesmärki. Rõhutatakse, et kui vaatamata ravi korrigeerimisele esimese 3 kuu jooksul paranemist ei ole ja haiguse aktiivsus püsib kõrgena, tuleb ravi muuta, kuna tõenäoliselt ei toimi selline ravi ka edaspidi. Samas tuuakse välja, et paljudel haigetel (sh bioloogiliste ravimite kasutajatel) ilmneb ravi maksimaalne efekt alles kuni 6 kuu jooksul.

Ravi soovitatakse alustada kas sHMRi monoravi (valikravimiks on MTX, vastunäidustuste või talumatuse korral LEF, SSZ) või sHMRi kombinatsioonraviga. sHMRi kombinatsioonravi varase alustamise soovitus põhineb selle suurel efektiivsusel, kuid seda soovitatakse eelkõige alternatiivina monoravile. Rõhutatakse, et eskaleeruv kombinatsioonravi on kõigi pikaajalise efektiivsuse näitajate osas (kliiniline efektiivsus, HAQ skoor, radiograafiline progresseerumine) võrreldav kohese sHMRi kombinatsioonraviga. Ravi eesmärgi mittesaavutamisel esimese sünteetilise raviga (mono- või kombinatsioonravi) ja ebasoodsa prognoosi riskifaktorite (kõrge haiguse aktiivsus, autoantikehade esinemine, varane radiograafiline liigeskahjustus) puudumisel soovitatakse muuta sünteetilist ravi, vahetades toimeainet või lisades teise sHMRi. Riskifaktorite esinemisel soovitatakse kaaluda

bioloogilise ravimi lisamist. Ka väiksema riskiga haigetel loetakse sobivaks bioloogilist ravi. Suurema riskiga haigetel peetakse sünteetilise kombinatsioonravi kasutamist võimalikuks (eeskätt majanduslikel kaalutlustel) eeldusel, et 6 kuu jooksul saavutatakse ravi eesmärk. Eskaleeruva sHMRi ja eskaleeruva bHMRi efektiivsuse võrdlusel tunnistatakse sHMRi suurt efektiivsust, kuid rõhutatakse kliiniliste uuringute tulemuste lahknevust pikaajaliste efektiivsusnäitajate kohta ja ebapiisavat tõendust lõplike järelduste tegemiseks.

Kui sünteetilise raviga ei saavutata ravi eesmärki 6 kuuga või paranemist ei esine 3 kuu jooksul, soovitatakse lisada bioloogiline ravim. Eeldatakse, et TNF-inhibitorite (sh biosimilarid) ja teiste bioloogiliste toimeainete (RTX, ABA, TOC) efektiivsus ja ohutus on üldjoontes sarnased. Ravi eesmärgi mittesaavutamisel ühe bioloogilise ravimiga soovitatakse kasutada teist. TOFi soovitatakse bioloogilise ravi ebaõnnestumise korral. Püsiva remissiooni korral võib kaaluda bHMRi annuse vähendamist või manustamise intervalli pikendamist, stabiilse pikaajalise remissiooni korral ka sHMRi annuse vähendamist.

ACRi 2015. aasta ravijuhistes [9] on analoogselt EULARi juhistega ravi eesmärgina toodud remissiooni või haiguse madala aktiivsuse saavutamine. Ravi korrigeerimine sõltub eeskätt haiguse aktiivsusest, bioloogilisele ravile eelneva sHMRi kestust ei ole täpsustatud. Ravi alustamine on varase ja väljakujunenud haigusega patsientidel sarnane. Haiguse madala aktiivsuse korral soovitatakse alustada sHMRi (MTX) monoraviga. Kuigi kombinatsioonravi mõjub kiiremini kui monoravi, soovitatakse ka haiguse mõõduka/kõrge aktiivsuse korral alustada monoraviga, kuna pikaajalise efektiivsuse näitajates mono- ja kombinatsioonravi vahel olulist erinevust ei esine ning monoravi on paremini talutav. Kui haiguse aktiivsus püsib mõõdukas/kõrge, soovitatakse MTX asendada kas sHMRi kombinatsioonraviga või kohe lisada bioloogiline ravim. Haiguse mõõduka/kõrge aktiivsuse püsimisel tuleb bioloogist ravi muuta. Remissiooni saavutamisel võib kaaluda ravi vähendamist. Haiguse madala aktiivsuse korral soovitatakse ravimeid mitte vahetada.

Kokkuvõttes sõltub HMRi valik haiguse aktiivsusest. Aktiivse RA ravi alustamisel eelistatakse tõendatud efektiivsusega MTXi monoravi, mille alternatiiviks on (eskaleeruv) sHMRi kombinatsioonravi. Ravitaktika on intensiivne: ravitulemust soovitatakse hinnata ja vajadusel ravi muuta juba 3 kuu järel. bHMRi suure efektiivsuse tõttu on ravijuhiste üldine suundumus bHMRi varasemat kasutust soosiv ja bioloogilist ravi soovitatakse alustada, kui sünteetiline ravi ei ole piisav. Ravijuhised ei välista sünteetilise kombinatsioonravi eelistamist bioloogilisele, kuid seda eeldusel, et ravi eesmärk saavutatakse kuni 6 kuu jooksul.

Eesti RA ravijuhis [10] baseerub EULARi soovitustel, kuid on välja antud 2004. aastal ja seega ei võta arvesse EULARi ajakohastatud soovitusi. Ekspertide sõnul on Eesti Reumatoloogide Seltsis kokku lepitud, et lähtutakse EULARi soovitustest ja Eesti ravijuhist ei ajakohastata.



## **4. Ülevaade RA bioloogilise ravi kulutõhususe uuringutest**

RA bioloogilise ravi kulutõhususe uuringute süstemaatilise ülevaate eesmärgiks oli hinnata bHMRide kulutõhusust võrreldes sHMRiga ja varase bHMRi kulutõhusust võrreldes tavapärase bioloogilise raviga teiste riikide andmetel. Lisaks sooviti saada ülevaade kulutõhususe hindamise metoodikast, sh kasutatud mudelitest, eeldustest ja sisenditest, et selle alusel konstrueerida mudel bioloogilise ravi kulutõhususe hindamiseks Eesti andmetel.

### **4.1. Kulutõhususe hindamise metoodika**

Kulutõhususe hindamiseks kasutati matemaatilisi mudeleid, mille abil hinnati raviviisidega kaasnevaid kulusid ja tervisetulemeid, sidudes omavahel lühi- ja pikaajalised mõjud, erinevad andmeallikad ning ekstrapoleerides lühiajaliste (kliiniliste) uuringute tulemusi. Raportisse valitud artiklites kasutatud mudelid erinesid üksteisest olulisel määral nii mudeli ülesehituse, eelduste kui ka sisendandmete osas. Järgnevalt on kirjeldatud kulutõhususe mudelite olulisemaid aspekte. Ülevaade baseerub 40 kulutõhususe artiklil (vt Lisa 5) ja teistel ülevaadetel [29-36].

#### **Uuringute sihtrühm**

Uuringute sihtrühmaks olid RA diagnoosiga patsiendid, kellel oli näidustatud bioloogiline ravi. Enamasti oli tegemist keskmise või kõrge põletiku aktiivsusega patsientidega. Kuna tüüpiliselt alustatakse bioloogilist ravi peale sünteetilist ravi, kirjeldati sihtrühma ka varasema ravi kaudu, st sihtrühma kuulusid patsiendid, kellel ravi ühe või mitme sHMRiga oli ebaõnnestunud. Erandiks olid uuringud, mille eesmärgiks oli analüüsida bioloogilise ravi kulutõhusust haiguse varases faasis [37-44]. Sellistes uuringutes olid sihtrühmaks patsiendid, kellel puudus varasem kokkupuude HMRiga.

#### **Raviviiside võrdlemine**

Uuringutes hinnati kõigi Eestis kasutatavate RA näidustusega bHMRide kulutõhusust, analüüsiti nii bHMRi mono- kui ka kombinatsioonravi. Seitsmes uuringus ei täpsustatud toimeainet [41, 42, 44-48].

Bioloogilist ravi analüüsiti kahel viisil. Osas uuringutes jälgiti ravi vaid konkreetse bHMRiga, teistes koosnes ravistrateegia järjestikustest sHMRidest ja bHMRidest. Sünteetilise raviga võrdlemisel võeti vaatluse alla vastavalt ravi MTXiga või sHMRidest koosneva ravistrateegiaga. Mitmetes uuringutes võrreldi bHMRi toimeaineid omavahel. Vähem analüüsiti ravistrateegia kulutõhusust sõltuvalt bHMRi kohast strateegias [39-42, 49].

### **Võrdlusrühma koostamine**

Uuringutes, kus võrreldi bioloogilist ravi sünteetilise raviga, oli omaette probleemiks võrdlusrühma moodustamine. Kuna bioloogilise ravi saajad on üldjuhul raskemalt haiged, ei sobinud võrdlusrühma moodustamiseks sünteetilise ravi tavapatsiendid. Võrdlusrühma moodustamine ei olnud probleemiks uuringutes, kus kasutati kliiniliste uuringute andmeid, kuna neis moodustati bioloogilise ja sünteetilise ravi rühmad juhuvaliku teel. Seevastu tavapraktikas ravitakse raskekujulisema haigusega patsiente bioloogiliste ravimitega, mistõttu ei ole teada, kuidas haiguse raskemad vormid progresseeruks sünteetiliste ravimitega.

Lekander *et al.* [47] pakkusid võrdlusrühma koostamiseks kaht võimalust: esiteks, vaadelda bioloogilist ravi saavate patsientide haiguse arengut vahetult enne bioloogilise ravi alustamist; teiseks, kasutada selliste patsientide andmeid, kellel ravi sHMRiga ebaõnnestus ja kes on seega potentsiaalsed bioloogilise ravi kandidaadid. Viimast lähenemist kasutasid näiteks Brennan *et al.* [45], kes kaasasid võrdlusrühma vaid patsiendid, kellel ravi ebaõnnestus vähemalt kahe sHMRiga.

### **Mudeli ülesehituse põhimõtted**

Mudelites jälgiti patsientide liikumist teatud kliiniliselt oluliste seisundite vahel, mis on seotud kulude ja elukvaliteediga. Enamik analüüsidesid olid mikrosimulatsioonid, kus jälgiti ravi mõju haiguse kulule patsientide lõikes. Mõni mudel oli kasutuses mitmes analüüsis (näiteks Birmingham Rheumatoid Arthritis Model, BRAM [39, 49-52] ja nn Kobelti mudel [38, 46, 47, 53-55]). Valdavalt kasutati Markovi mudeleid, kus patsientide liikumine seisundite vahel oli perioodiline. Tsükkel varieerus uuringute lõikes nädalast aastani, pooles uuringutest oli tsükkel 6 kuu pikkune. Tsükli pikkuse valik sõltus muuhulgas sellest, kas mudelis oli vaatluse all vaid haiguse progresseerumine või ka ravivastuse saavutamine. Viimasel juhul oli tsükkel 3–6 kuu pikkune, mis arvestab EULARi soovitusi ravitoime hindamise sageduse kohta [11].

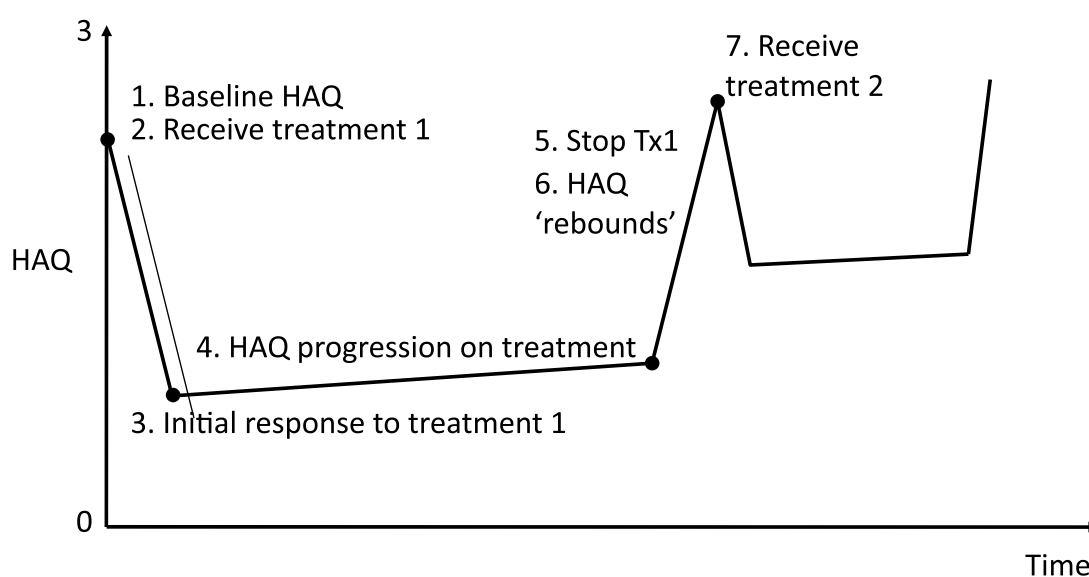
Simulatsiooni alustati tüüpiliselt bioloogilise ravi algusega ja sellele eelnenud sünteetilist ravi ei modelleeritud. Erandiks olid uuringud, mille eesmärk oli ana-

lüüsida bHMRi kohta ravistrateegias. Uuringu ajahorisont põhines üldjuhul patsientide vanusespetsiifilisel oodataval elueal. Simulatsiooni kestus võib mõjutada analüüsi tulemusi. Näiteks Kobelt *et al.* [54] uuringus, kus võrreldi ETA ja MTXi kombinatsiooniravi kulutõhusust MTXi monoraviga, vähenes ICER simulatsiooniaja pikendamisel 5 aasta võrra 33%.

## RA bioloogilise ravi kliinilise efektiivsuse hindamine

RA bioloogilise ravi kliinilist efektiivsust hinnati erinevate näitajate abil (vt ptk 3.3). Kliinilis(t)e indikaatori(te) valik sõltus sellest, kas mudelis jälgiti vaid haiguse progresseerumist või ka ravivastuse saavutamist. Ravivastuse saavutamist hinnatakse ravipraktikas valdavalt DAS28 skoori [32], kuid kliinilistes uuringutes eelkõige ACR skoori alusel [32, 34, 56]. Seega sõltus skoori valik sisendandmete allikast (kliiniline uuring või registriandmed). Ravivastuse saavutamist jälgiti mudelites tüüpiliselt ühe tsükli jooksul ja raviga jätkati juhul, kui saavutati ravi eesmärk (nt ACR50, remissioon DAS28 skoori põhjal, EULARi hea ravivastus vms). Ravi katkestamise puhul ei eristatud enamasti katkestamise põhjust. Katkestajate osakaal eeldati olevat kas püsiv [57] või kahanev [39].

Haiguse arengut jälgiti kogu simulatsiooni vältel, kuna sageli oli haiguse progresseerumist kirjeldav näitaja seotud QALYde ja kuludega. Haiguse arengut kirjeldas valdavalt HAQ skoor, kuna on leitud, et HAQ skoor korreleerub kõige paremini elukvaliteedi, kulude ja suremusega [34]. Joonisel 2 on kujutatud HAQ skoori muutus ravi kestel enamikus mudelitest: patsiendi terviseseisund paranes raviga (HAQ skoori esialgne langus), kuid võis aja jooksul hakata halvenema (skoori edasine suurenemine). Ravi katkestamisel HAQ skoor suurenes (nn *rebound effect*).



Joonis 2. HAQ skoori muutus ravi kestel [58]

Stephens *et al.* [43] on välja toonud, et HAQ skoor kirjeldab terviseseisundi pöörduvat kahju, kuid pöördumatu kahju hindamiseks tuleks vaatluse alla võtta ka liigete kahjustused (s.o radioloogiline skoor). See võimaldaks jälgida ravistrateegia kumulatiivset efekti ja oleks lisaargument varase bioloogilise ravi alustamiseks. Kulutõhususe uuringutest on radioloogilist skoori jälgitud siiski vaid kahes [42, 43].

HAQ skoori muutus ravi kestel erines uuringute lõikes (vt Lisa 6). Näiteks eeldasid Jobanputra *et al.* [49] ravi alustamisel bHMR puhul suuremat HAQ skoori kahanemist kui sHMRi puhul, Merkasdahl *et al.* [59] sidusid HAQ skoori paranemise ravivastusega (mida parem ravivastus, seda suurem HAQ skoori kahanemine). Brennan *et al.* [57] eeldasid, et bioloogilisel ravil oleva patsiendi haigus progresseerub aeglasemalt kui sünteetilisel ravil olevatel patsientidel, Bansback *et al.* [60] eeldasid mõlemas rühmas sama progresseerumismäära. Ka ravi katkestamise mõju terviseseisundile erines – näiteks Kobelt [61] eeldas, et ravi katkestamisel HAQ skoor langeb tagasi ravieelsele tasemele, Wu *et al.* [62] seda ei eeldanud.

Ka bHMR efektiivsust sõltuvalt selle kohast ravistrateegias analüüsiti erinevalt. Kolmes uuringus ei sõltunud bHMRi efektiivsus kohast ravistrateegias [39, 40, 49]. Schipper *et al.* [41] võtsid tundlikkuse analüüsis arvesse, et bioloogilise ravi varasemal alustamisel võib ravi efektiivsus olla suurem ja seetõttu kasutasid varase bioloogilise ravi strateegia puhul andmeid kliinilisest uuringust, kus patsientide ravi algas bioloogilise raviga. Finckh *et al.* [42] võtsid analüüsis arvesse, et radioloogilise skoori vähenemine sõltuvalt ravivastuse saavutamisest on varase bioloogilise ravi korral suurem. Lisaks võtsid autorid tundlikkuse analüüsis arvesse ravimivaba remissiooni võimalust.

Enamikus uuringutest kasutati sisendandmetena kliiniliste uuringute tulemusi, registriandmetel baseeruvaid uuringuid oli vähem. Kliiniliste randomiseeritud uuringute kasutamise eeliseks on võrdlusandmed kahe raviviisi kohta. Registriandmete tugevuseks on see, et need peegeldavad tegelikku ravipraktikat. Näiteks võib tavaravis katkestamise määr olla kõrgem kui kliinilistes uuringutes, kuna viimased toimuvad kontrollitud keskkonnas [63]. Samuti on kliinilised uuringud enamasti lühiajalised ega võimalda jälgida näitajaid pikema perioodi jooksul [31].

## **Muud sisendid**

Enamikus mudelitest oli patsiendil igal ajahetkel risk surra. Surma tõenäosus oli mudelites sageli RA-spetsiifiline. Osas uuringutest korrigeeriti üldsuremust koeffitsiendiga, et võtta arvesse RA diagnoosiga patsientide suuremat haigusspetsiifilist

suremust; riskide suhe oli vahemikus 1,5–3 [48, 57, 60, 64, 65]. Teistes uuringutes rakendati haiguse raskusastmest sõltuvat suremustõenäosust, kusjuures raskematel haigetel oli riskikoeffitsient vahemikus 1,3–2 [51, 54, 57, 62, 66-72].

Osas uuringutest võeti vaatluse alla ravimite kõrvaltoimetega kaasnevad mõjud (kaasnev kulu, elukvaliteedi halvenemine vms). Heather *et al.* [73] koostatud süstemaatilises ülevaates leiti, et enam kui kolmandikus RA bioloogilise ravi kulutõhususe uuringus ei arvestatud kõrvaltoimetega kaasnevat mõju, kahes kolmandikus uuringutest arvestati kõrvaltoimetest põhjustatud katkestamist, veerandis uuringutest arvestati kõrvaltoimetega kaasnevaid kulusid ja 3% uuringutes kõrvaltoimetega kaasnevat elukvaliteedi halvenemist. Näiteks Lekander *et al.* [55] lisasid mudelisse tuberkuloosi ja raske infektsiooni riski, millega kaasnesid kulud, elukvaliteedi halvenemine ja bioloogilise ravi katkestamine. Tundlikkuse analüüsil leiti siiski, et kõrvaltoimete kaasamine analüüsi mõjutab tulemusi vähe.

### **Tervisest sõltuv elukvaliteet**

Kulutõhususe hindamisel kasutatakse kvaliteetse eluaasta mõistet (QALY), milles on kombineeritud raviga võidetud eluaastate arv ja nende kvaliteet. Tervisega seotud elukvaliteet varieerub ühest (ideaalne tervis) nullini (surm). Tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks on välja töötatud erinevad standardiseeritud küsimustikud ja nendel baseeruvad indeksid, sh EuroQol 5-D (EQ-5D), Short Form 6-D (SF-6D), Health Utilities Index (HUI) [74]. Kulutõhususe uuringutes kasutati elukvaliteedi hindamisel kõiki nimetatud indeksid, kuid sagedamini EQ-5D indeksit. Marra *et al.* [74] näitas INFi ja MTXi võrdluse baasil, et eri indeksite kasutamine mõjutab oluliselt kulutõhususe analüüsi tulemusi – eluea jooksul võidetud QALY inimese kohta varieerus sõltuvalt mudelis rakendatud indeksist vahemikus 0,89–1,95 (väikseim SF-6D ja suurim HUI3 korral) ja ICER vahemikus 32 000 – 70 000 Kanada dollarit.

Elukvaliteet sõltus mudelites patsiendi terviseseisundist, mida valdavalt kirjeldas HAQ skoor. Mitmetes uuringutes kasutati elukvaliteedi hindamiseks HAQ skoori ja elukvaliteedi indeksi statistilist seost. Valemid, mille abil elukvaliteeti HAQ skoori abil hinnati, varieerusid uuringute lõikes, mitmes neist mõjutas elukvaliteeti peale terviseseisundi ka patsiendi sugu ja/või vanus (vt Lisa 6). Lisaks võis elukvaliteeti mõjutada ka raviviis [31]. Näiteks Jobanputra *et al.* [49] analüüsis eristati elukvaliteeti raviviiside lõikes (bioloogilise ravi puhul oli see parem kui sünteeti-

lisel ravil). Diamantopoulus *et al.* [75] ja Lekander *et al.* [55] võtsid mudelis arvesse kõrvaltoimetega kaasnevat elukvaliteedi halvenemist.

QALY väärtused diskonteeriti uuringutes 1,5–4% diskonteerimismääraga, enamasti kasutati 3% diskonteerimismäära.

## Kulud

RAga kaasnevad kulud võib jagada kolme kategooriasse – otsesed meditsiinilised, otsesed mittemeditsiinilised ja kaudsed kulud [30]. Otsesed meditsiinilised kulud on ravimite, uuringute, ambulatoorse ja statsionaarse ravi (sh ortopeediline ja taastusravi) kulud. Bioloogilise raviga kaasneb kallim ravimikulu, kuid (osaliselt) hoitakse ära statsionaarse ravi kulusid, kuna bioloogilise ravi korral haigus ei progresseeru või progresseerub vähem. Otsesed mittemeditsiinilised kulud on transpordi, abivahendite ja keskkonna kohandamise kulud. Kaudsed kulud väljendavad RAs tulenevat tootlikkuse kadu ühiskonnale, näiteks patsientide töövõime- tuse, enneaegse pensioni või enneaegse surma tõttu.

Pooles uuringutest teostati analüüs tervishoiusüsteemi rahastaja seisukohast, st analüüsi kaasati vaid otsesed meditsiinilised kulud. Patsiendi kulud võeti arvesse ligikaudu kolmandikus uuringutes. Kaudsete kulude kaasamine analüüsi mõjutab bioloogilise ravi kulutõhususe hinnangut: eeldusel, et bioloogilisel ravil oleva patsiendi haigus progresseerub aeglasemalt, on töövõime kadu väiksem ja kaudsed kulud väiksemad kui sünteetilise ravi puhul. Näiteks Kobelt *et al.* [38] uuringus, kus võrreldi ETA ja MTXi kombinatsioonravi ning MTXi monoravi, tõusis ICER kaudsete kulude mitteamvestamisel 14 000 eurolt 34 000 eurole.

Kaudsete kulude arvutamisel hinnatakse tootlikkust tööandja kogukulude kaudu töötajale. Inimkapitali meetodil (*human capital theory*) leitakse tootlikkuse kadu kaotatud tööpäevade arvu ja palgafondi korrutisena. Siirdekulude meetod (*friction cost theory*) eeldab, et teatud aja möödudes töötaja asendatakse ja tootlikkuse kadu on hinnanguliselt 1,5–6,5 korda väiksem [76].

Mudelites seoti kulud haiguse aktiivsusega. Mõnes uuringus sõltusid kõik kulud haiguse aktiivsusest, mõnes vaid osa kululiike (tüüpiliselt haiglaravi ja kaudsed kulud). Kulud võisid sõltuda raviviisist, kuna ravimite hinnad ja haige jälgimise sagedus erinevad. Peale selle võisid kulud sõltuda raviprotsessist. Näiteks eeldati

BRAMis [39, 49-52], et ravi alustamisega seotud kulud on suuremad kui hilisemad ravikulud.

Kulud diskonteeriti uuringutes 3–6% diskonteerimismääruga, enamasti kasutati 3% diskonteerimismäära.

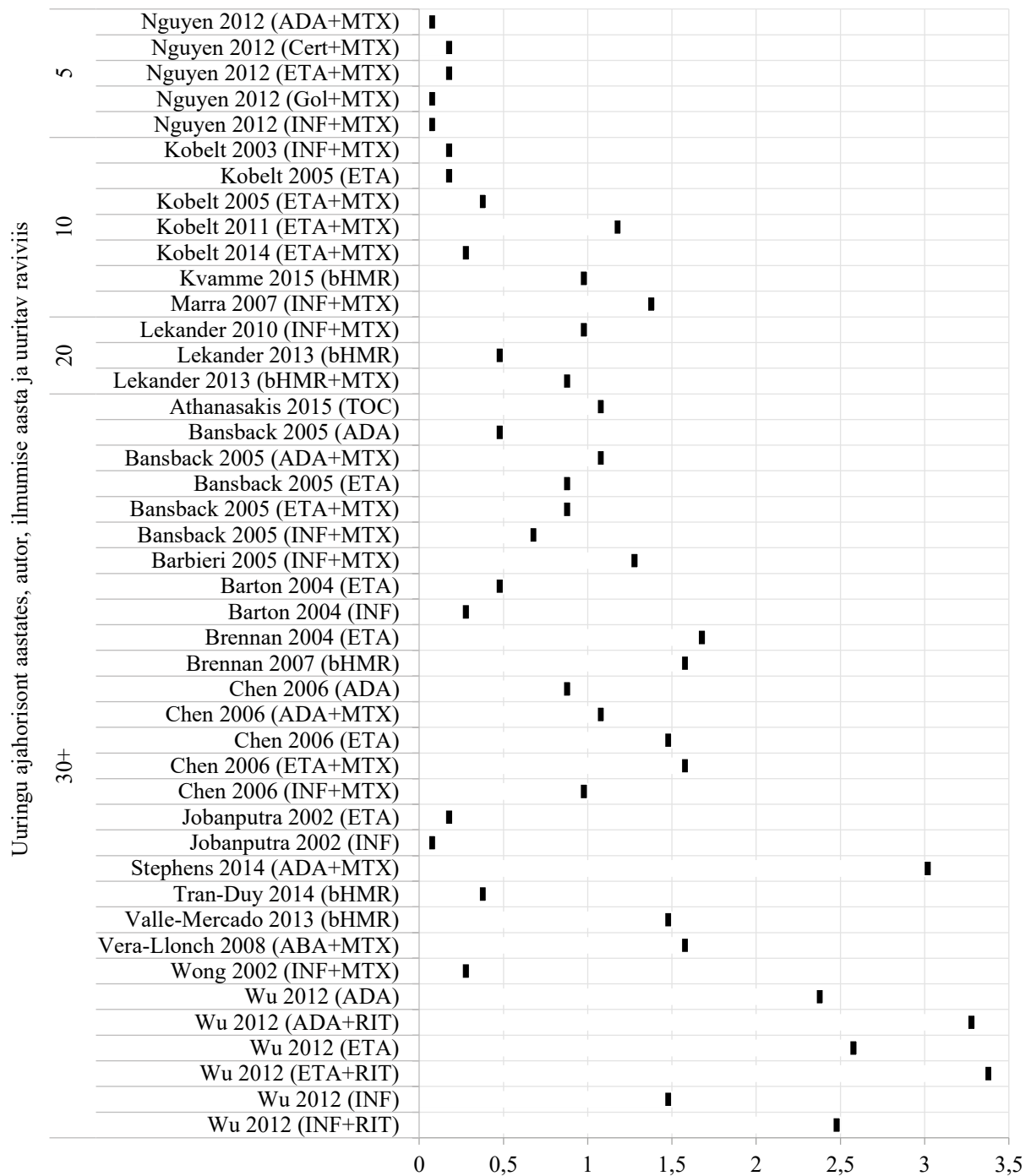
## **4.2. Kulutõhususe hindamise tulemused**

Kulutõhususe tulemuste hindamisel keskenduti artiklitele, milles oli võrreldud bioloogilist ravi sünteetilise raviga ja kus simulatsioon algas sünteetilise ravi või esimese bHMRiga (st välja jäeti uuringud, kus simulatsioon algas teise ringi bioloogilise ravimiga) (26 artiklit). Lisaks võeti vaatluse alla uuringuid, kus hinnati bHMRi sisaldava ravistrateegia kulutõhusust võrreldes sama ravistrateegiaga, milles bHMR asub strateegias eespool (2 artiklit). Uuringutes esitatud ICERid konverteeriti võrreldavuse eesmärgil eurodesse ja 2014. aasta hindadesse.

### **4.2.1. Bioloogilise ravi kulutõhusus võrreldes sünteetilise raviga**

Uuringutes, mis jälgisid patsienti eluea jooksul, varieerus bioloogilise raviga elatud (diskonteeritud) kvaliteetsete eluaastate arv patsiendi kohta vahemikus 1,7–14,2 (keskmiselt 7).

Joonisel 3 on esitatud bioloogilise raviga võidetud kvaliteetsed eluaastad. Leiti, et võrreldes sünteetilise raviga võidab patsient bioloogilise raviga 0,1–3,4 kvaliteetset eluaastat, kusjuures võidetud QALY sõltub uuringu perioodist. Üldjuhul ei sõltunud tulemused ravimist ega sellest, kas tegemist on mono- või kombinatsioonraviga. Pigem mõjutas tulemusi valitud mudel, eeldused ja/või sisendandmed. Põhjalikum ülevaade uuringutulemustest on esitatud Lisas 7.



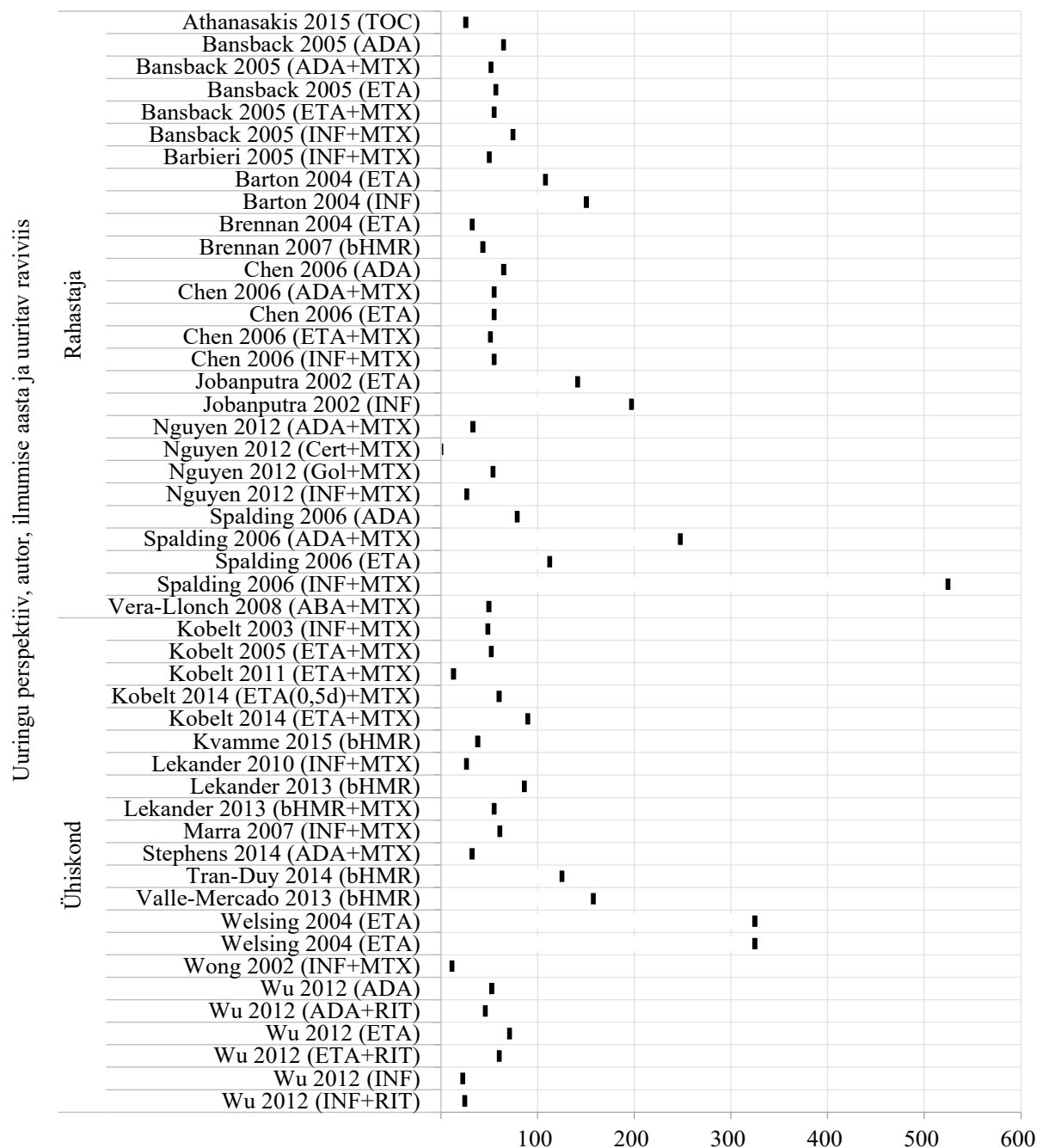
**Joonis 3.** Bioloogilise raviga võidetud kvaliteetsed eluaastad patsiendi kohta uuringu perioodil võrreldes sünteetilise raviga

Märkus: jooniselt on parema esituse eesmärgil välja jäetud Kostic *et al.* [77] tulemus (võit QALYdes = -2)

ICER varieerus uuringute lõikes vahemikus 3100 – 528 000 eurot, kuid üldjuhul jäi see alla 100 000 euro (vt Joonis 4). Uuringutes, kus arvutusi tehti nii rahastaja



kui ka ühiskonna seisukohast, oli kaudsete kuludega arvestamisel ICER üldjuhul väiksem [38, 40, 47, 53]. Uuringute lõikes ei esinenud seost konkreetse bHMRi või raviviisi (mono- või kombinatsioonravi) ja ICERi vahel. Uuringutes, kus vaatluse all oli bioloogiline ravi varases haiguse faasis [37, 38, 43], varieerus ICER vahemikus 16 000 – 528 000 eurot.



**Joonis 4.** ICER (bioloogiline vs. sünteetiline ravi) tuhandetes eurodes ühiskonna ja rahastaja perspektiivist 2014. a hindades

Märkus: joonisel ei kajastu kolm uuringut, kus üks ravi domineeris teise üle [54, 77, 78]

Enamikus uuringutest tehti tundlikkuse analüüs, et hinnata mudeli eelduste ja sisendite mõju tulemustele (Lisa 7). Kõige rohkem toodi uuringutes välja HAQ skoori progresseerumise kohta tehtud eelduste olulist mõju tulemustele. Olulisteks mõjuriteks oli ka uuringu perspektiiv (s.o kaudsete kuludega arvestamine), bioloogilise ravimi hind, HAQ skoori mõju elukvaliteedile, modelleeritav populatsioon (nt vanus ja HAQ skoor simulatsiooni alguses), ravimite efektiivsus ja diskonteerimismäär.

#### 4.2.2. Bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusus

Bioloogilise ravi kulutõhusust sõltuvalt ravi alustamise ajast hinnati kolmes uuringus (vt tabel 2). Neis kahes uuringus olid vaatluse all patsiendid, kellel puudus varasem kokkupuude sHMRiga [41, 42] ja ühes uuringus patsiendid, kellel ravi sHMRiga oli ebaõnnestunud [40]. Kaks uuringut analüüsisid ravistrateegiatega kaasnevaid tervisetulemeid ja kulusid lühiajalise perioodi ja üks patsiendi eluea jooksul. Uuringutes ei täpsustatud bHMRi toimeainet.

**Tabel 2.** Varasema bioloogilise raviga võidetud kvaliteetsed eluaastad inimese kohta uuringu perioodil ja ICER (2014. a hindades) võrreldes hilisema bioloogilise raviga

Autor, analüüsi horisont ja perspektiiv	Sihtrühm ja ravistrateegiate kirjeldus	Võit QALYdes	ICER euro
Finckh [42] Eluaja kestus, rahastaja	Sihtrühm: puudub kokkupuude sHMRiga <b>A:</b> bioloogiline ravi → sHMRid <b>B:</b> 3 sHMR → bioloogiline ravi → sHMRid	-0,2 (0,1*)	B domineeris (573 000*)
Schipper [41] 5 aastat, ühiskond	Sihtrühm: puudub kokkupuude sHMRiga <b>A1:</b> bioloogiline ravi → MTX → MTX+LEF → sHMRid <b>A2:</b> MTX+LEF → bioloogiline ravi → MTX → sHMRid <b>B:</b> MTX → MTX+LEF → bioloogiline ravi → sHMRid	A1: 0,007 A2: 0,003	A1: 188 000 A2: 603 000
Welsing [40] 5 aastat, ühiskond	Sihtrühm: ebaõnnestunud ravi vähemalt 2 sHMRiga <b>A:</b> bioloogiline ravi → LEF → sHMRid <b>B:</b> LEF → bioloogiline ravi → sHMRid	0,02	2 401 000

\* tulemused, kui uuringu horisont on 5 aastat

Nii varasema bioloogilise ravi definitsioon kui ka bioloogilise ravi tavapraktika, millega varasemat ravi võrreldi, erines uuringute lõikes. Kahes uuringus oli bio-

loogilise ravi tavapraktika bioloogiline ravi peale ravi ebaõnnestumist 3 sHMRiga ja ühes 2 sHMRiga (vt tabel 2). Varasema bioloogilise ravina defineeris Finckh *et al.* [42] kohese bioloogilise ravi, Schipper *et al.* [41] kohese bioloogilise ravi või bioloogilise ravi peale sHMR kombinatsioonravi ja Welsing [40] bioloogilise ravi peale vähemalt 2 sHMRi kasutamist.

Uuringutes leiti, bioloogilise ravi varasema alustamisega võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga võideti elukvaliteedis lühiajalises perspektiivis, kuid võit oli väike ja selle maksumus suur. Finckh *et al.* [42] analüüsi kohaselt võideti varase bioloogilise raviga esimese 5 aasta jooksul 0,1 QALYt ja esimese 10 aasta jooksul 0,2 QALYt, kuid eluea perspektiivis ei olnud strateegia efektiivne, kuna bioloogiliste ravimite järgselt kasutatavad sHMRid on kaugelearenenud RA korral ebaefektiivsed. Ravimivaba remissiooni võimalusega arvestamine tundlikkuse analüüsis ei mõjutanud hinnangut varase bioloogilise ravi kulutõhususele. Schipper *et al.* [41] võtsid tundlikkuse analüüsis vaatluse alla eelduse, et bioloogilise ravi varasemal alustamisel oli bHMRi efektiivsus suurem, ja leidsid, et sellisel juhul kasvas võit QALYdes 0,007-lt 0,033-le. Kõigis uuringutes järeldati, et varasele bioloogilisele ravile tuleks eelistada eskaleeruvat bioloogilist ravi (bioloogiline ravi järgneb sünteetilisele ravile).

Van den Hout *et al.* [79] kirjeldasid varase bioloogilise raviga kaasnevaid tervisetulemeid ja kulusid ravi alguses BeSt kliinilise uuringu andmetel. Uuringus jälgiti kahe aasta jooksul patsiente neljas ravistrateegias: 1) monoravi 3 sHMRiga, seejärel bioloogiline ravi, 2) astmeline sHMR kombinatsioonravi 4 kombinatsiooniga, seejärel bHMR, 3) kohene sHMR kombinatsioonravi 2 kombinatsiooniga, seejärel bioloogiline ravi, 4) kohene bioloogiline ravi. Peale uuringu lõppu oli patsientide keskmine QALY EQ-5D skaalal vastavalt 1,29, 1,31, 1,32 ja 1,41. Autorid järeldasid, et kuigi kohese bioloogilise raviga saavutati kõige parem elukvaliteet, oli kaasnev kulu liiga suur, et strateegiat soovitada.

Chen *et al.* [39] on bioloogilise ravi alustamise aja mõju analüüsinud kaudselt, st võrdluses sHMRi strateegiaga. Nad hindasid strateegiaid, kus ADA, ETA ja INF asusid esimesel, kolmandal või viimasel kohal ravistrateegias ning leidsid, et võrreldes sünteetilise raviga on kõige kulutõhusam bHMRi kasutamine peale kaht sHMRi.

### 4.3. Kokkuvõte

Peaaegu kõigis uuringutes leiti, et võrreldes sünteetilise raviga võidab patsient bioloogilise raviga elukvaliteedis. Võit varieerus uuringute lõikes vahemikus 0,1–3,4 QALYt patsiendi kohta uuringu perioodi jooksul. ICER oli vahemikus 3100 – 528 000 eurot. Võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga leiti, et varasema alustamisega (sõltuvalt uuringust kas kohe või peale 2 sHMRi) kaasneb väike võit ( $\leq 0,1$  QALYt) elukvaliteedis 5-aastase perioodi jooksul. Vaid üks uuring analüüsis varast bioloogilist ravi (võrreldes hilisema alustamisega) eluaja jooksul. Selle uuringu tulemuste kohaselt ei võida patsient varase bioloogilise raviga elukvaliteedis.

Tulemused ei olnud seotud bHMRi toimeainega. Pigem mõjutasid tulemusi meetodilised erinevused: kuidas mõõdeti ravi efektiivsust ja kuidas otsustati ravi jätkamist, milliseid eeldusi tehti haiguse progresseerumise kohta ravi ajal ja peale ravi, kuidas ja milliste kliiniliste näitajatega olid seotud elukvaliteet ja kulud, milliseid kulusid võeti analüüsis arvesse, kui pika aja jooksul patsiente jälgiti, milline oli võrdlusrühm jne. Nende tegurite täpset mõju on raske hinnata kahel põhjusel. Esiteks esitati mitmetes artiklites ühepoolse tundlikkuse analüüsi tulemused vaid mõne üksiku sisendi kohta või ei olnud tundlikkuse analüüsi üldse tehtud. Teiseks ei esitatud artiklites enamasti mudelit ja kohati oli ka mudeli kirjeldus üldsõnaline. Sageli jäeti esitamata osa mudelis kasutatud sisendandmetest. Need puudused ei võimaldanud tulemusi taasesitada ega hinnata tegurite mõju tulemustele.

Järeldus bioloogilise ravi kulutõhususe kohta sõltub riigi maksevalmiduse piirist [80]. Üldlevinud praktika kohaselt arvestatakse maksevalmiduse piirina riigi kolmekordset SKP väärtust inimese kohta [7], mis 2014. aastal Eestis oli 46 000 eurot [6]. Selle lähenemise kohaselt oleks bioloogiline ravi kulutõhus vaid 24% analüüside kohaselt ja varane bioloogiline ravi ei oleks kulutõhus. Ka Joensuu *et al.* [81] süstemaatilises ülevaates leiti, et 50 000 – 100 000 eurose maksevalmiduse piiri juures võib bioloogiline ravi olla kulutõhus patsientidel, kellel bioloogiline ravi algab peale sünteetilist ravi, kuid mitte patsientidel, kes enne bioloogilist ravi ei ole sünteetilist ravi saanud.

Teaduskirjanduse alusel ei saanud siiski anda ühest hinnangut bioloogilise ravi kulutõhususe kohta Eesti kontekstis, kuna kulutõhususe hinnangute geograafiline üldistamine on piiratud tervishoiuteenuste maksumuse erinevuste tõttu. Lisaks tuleb arvestada, et enamasti ei arvestatud uuringutes varase bioloogilise ravi modelleerimisel võimalusega, et ravi varasemal alustamisel võib ravi efektiivsus olla suurem, ning vaatluse alla võeti vaid lühike periood, mille jooksul ei pruugi varase bioloogilise raviga kaasnev täielik kasu avalduda.

## 5. RA ravi HMRiga Eestis

Käesolevas peatükis kirjeldatakse HMRi kasutust Eestis ITK RA bioloogilise ravi patsientide näitel. Esmalt antakse ülevaade analüüsi eesmärkidest, andmeallikatest ja valimist. Seejärel kirjeldatakse sHMRide kasutust enne bioloogilist ravi ja bHMRi kasutust RA ravis. Lisaks kirjeldatakse lühidalt bioloogilise ravi efektiivsust ning tervishoiuteenuste kasutust enne ja peale bioloogilise ravi algust.

### 5.1. HMR kasutus RA ravis

#### 5.1.1. Analüüsi eesmärk ja andmeallikad

Analüüsi eesmärk oli saada ülevaade HMRi kasutusest RA ravis: mis toimeaineid, millises järjekorras ja kombinatsioonis ning kui kaua patsiendid kasutavad. Infot kasutati kulutõhususe mudelis (vt ptk 6) ravistrateegiate konstrueerimiseks ja mudeli tulemuste (vt ptk 7) valideerimiseks.

Analüüsi teostamiseks tehti andmepäring ITK RA bioloogilise ravi patsientide kohta perioodil 2007–2014. Andmeid koguti RA diagnoosimise aasta, kasutatud sHMRide ja bHMRide ning DAS28 skooride kohta kuupäevade lõikes. Kokku saadi andmed 144 patsiendi kohta. Analüüs põhineb ITK andmetel seetõttu, et Eesti Haigekassa retseptide andmestikust näeb ravimikasutust alles alates 2004. aastast ja seal ei kajastu võimalik statsionaarne ravimikasutus. Kuigi bioloogilist ravi teostatakse viies haiglas (PERH, Tartu Ülikooli Kliinikum, Pärnu Haigla, Tallinna Lastehaigla, ITK), pakuti 2014. aastal 44% bioloogilise ravi teenusest (kood 342R, Eesti Haigekassa andmed) just ITKs. Seega võimaldab andmestik vaadelda ligi poolt Eesti RA bioloogilise ravi patsientidest.

Andmed bHMRi kasutuse kohta väljastati kuupäevade lõikes, seega oli iga patsiendi bioloogilise ravi kohta teada täpne ravi alguse ja katkestamise aeg. Bioloogilist ravi rahastatakse tervishoiuteenusena Eesti Haigekassa teenuste hinnakirja alusel ja teostatakse eelkõige ambulatoorselt või päevastatsionaaris. Tulenevalt sellest, et enamike patsientide ravi 2014. a lõpu seisuga jätkus, ei olnud võimalik analüüsida ravi kestust. Arvestada tuli ka erineva jälgimisperioodiga: näiteks 2007. aasta alguses ravi alustanud patsiendi ravi oli 2014. aasta lõpuks kestnud 8 aastat, 2014. aastal ravi alustanud patsiendil alla 1 aasta.

Enne bioloogilist ravi kasutatud sHMRide ja GKde kohta saadi andmed patsientide ambulatoorsetest haiguslugudest. Haiguslugudest retrospektiivselt kogutud andmete täpsus ravimite kasutuse kohta ei pruugi olla võrreldav registriandmete täpsusega, kuna puuduvad andmed ravi manustamise kuupäevade ja ravisoostumuse kohta. Enamike patsientide (n = 126) puhul oli teada iga kasutatud ravimi väljakirjutamise aasta. Seega oli teada, millal ravi sünteetiliste ravimitega algas ja mitut erinevat ravimit patsiendid enne bioloogilist ravi kasutasid. Haiguslugude andmete põhjal ei saanud aga analüüsida, kui kaua kestis ravi ühe ravimiga ning kas kahe ravimi kasutamise vahel või sünteetilise ja bioloogilise ravi vahel oli ravipause. Samuti ei olnud alati võimalik kindlaks teha, kas ravimeid kombineeriti omavahel. Lisaks oli raskendatud ravimite kasutuse järjestuse jälgimine. sHMRi kasutuse kohta bioloogilise ravi ajal ja järel andmeid ei küsitud, kuna see ei olnud vajalik bioloogilise ravi modelleerimiseks ega kulutõhususe hindamiseks. Kahe sündmuse vahelise perioodi (nt RA diagnoosimine ja sünteetilise ravi algus, sünteetilise ja bioloogilise ravi algus) hindamisel tuli arvestada võimaliku ajalise nihkega, kuna andmed diagnoosimise ja sünteetilise ravi kasutuse kohta olid aastase täpsusega.

Ravimikasutuse analüüs tehti toimeainepõhiselt. Analüüsis võeti vaatluse alla ainult HMRide kasutus.

### 5.1.2. Valim

Bioloogilist ravi alustati Eestis 2007. aastal. 144-st patsiendist, kes perioodil 2007–2014 bioloogilist ravi alustas, oli 2014. aasta lõpu seisuga ravil 126 patsienti (vt tabel 3). 81% patsientidest olid naised ja haigete keskmine vanus ravi alustamisel oli 51 aastat. RA diagnoositi patsientidel keskmiselt 11 aastat enne bioloogilise ravi algust. Keskmine DAS28 skoor bioloogilise ravi alguses oli 5,2.

26% juhtudest diagnoositi RA > 20 aastat tagasi ja 41% juhtudest 10–20 aastat tagasi. Kuna RA ravi on ajas oluliselt muutunud, analüüsiti sünteetiliste ravimite kasutust patsientidel, kelle haigus diagnoositi 2007. aastal või hiljem (n = 33). Võrreldes koguvalimiga oli kirjeldatud alavalim sarnane vanuse ja haiguse aktiivsuse poolest (keskmine vanus 48 aastat ja keskmine DAS28 skoor 5,4). Järelduste tegemisel tuleb arvestada, et tegemist on väikese valimiga. Bioloogiliste ravimite kasutust analüüsiti kõikide patsientide andmetel.

**Tabel 3.** ITK RA bioloogilise ravi patsientide arv, keskmine vanus ja DAS28 skoor aastate lõikes

Bioloogilise ravi alguse aasta	Ravi alustanud patsientide arv	Ravil olevate patsientide arv (aasta lõpu seisuga)	Keskmine vanus BR alguses (SD)	Keskmine RA diagnoosist möödunud aeg aastates bioloogilise ravi alguseni	Keskmine DAS28 skoor BR alguses (SD)
2007	14	10	53 (10)	8	5,0 (0,9)
2008	17	23	41 (12)	11	5,2 (0,8)
2009	23	42	55 (8)	12	5,6 (0,9)
2010	10	49	48 (8)	11	4,5 (1,8)
2011	15	63	48 (17)	11	5,2 (0,7)
2012	31	92	54 (12)	13	5,2 (0,9)
2013	21	113	53 (13)	9	5,2 (1,5)
2014	13	126	52 (13)	12	5,7 (1,0)
KOKKU	144	126	51 (12)	11	5,2 (1,1)

### 5.1.3. sHMRi kasutus RA ravis enne bioloogilist ravi

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu [3] järgi rahastatakse RA bioloogilist ravi juhul, kui sellele eelnenud vähemalt kuus kuud kestnud kombineeritud ravi ühtekokku vähemalt nelja sHMRiga (aktsepteeritav on ka kolme sHMRi ja GK kasutus) on osutunud ebatõhusaks või talumatuks.

Käesolevas peatükis võetakse vaatluse alla sHMRi kasutus. 2014. a lõpu seisuga olid Eesti Ravimiregistris aktiivse RA näidustusega registreeritud 5 sHMRi (MTX, SSZ, HCQ, LEF, AZA). Analüüsi patsiente, kellel diagnoositi RA 2007. aastal või hiljem, võrdluseks toodi patsiendid, kellel diagnoositi haigus enne 2007. aastat.

RA diagnoosist möödunud aeg sünteetilise ravi alguseni on toodud tabelis 4. 85%-l patsientidest algas ravi sHMRiga vähemalt aasta jooksul peale RA diagnoosimist, 15%-l oli diagnoosist möödas rohkem kui aasta. Enne 2007. aastat diagnoositud RAga patsientide (n = 93) ravi algas hiljem: aasta ja rohkem peale RA diagnoosimist alustas ravi 44% patsientidest, rohkem kui 5 aastat hiljem 15% patsientidest.

**Tabel 4.** Sünteetilise ravi algus võrreldes RA diagnoosimise ajaga (n = 33)

Sünteetilise ravi algus	Patsientide arv	Patsientide osakaal
Enne RA diagnoosi	2	6%
Aasta jooksul peale RA diagnoosi	26	79%
≥ 1–2 aastat peale RA diagnoosi	5	15%

Ravi sHMRiga algas keskmiselt 3,2 aastat enne bioloogilist ravi, kolmandiku patsientide puhul algas ravi vähem kui 2 aastat enne bioloogilist ravi (vt tabel 5). Esimese ravimiga (või ravimite kombinatsiooniga) kestis ravi keskmiselt 0,9, teisega 0,8, kolmandaga 0,5 ja neljandaga 1 aasta. Ravi kestus ei sõltunud ravimite arvust: ravi kestis keskmiselt 3,3 ja 3 aastat sõltuvalt sellest, kas enne bioloogilist ravi kasutati 3 või 4 toimeainet. Enne 2007. aastat RA diagnoosi saanud patsientide (n = 93) ravi oli oluliselt pikem: ravi algas keskmiselt 12 aastat enne bioloogilist ravi.

**Tabel 5.** Sünteetilise ravi kestus kuni bioloogilise ravi alguseni (n = 33)

Ravi kestus aastates	Patsientide arv	Patsientide osakaal
< 1	5	15%
1	6	18%
2	7	21%
3	3	9%
4	7	21%
> 4	5	15%

Keskmiselt manustati enne bioloogilist ravi 3,4 erinevat toimeainet, vähem kui nelja toimeainet kasutas 56% patsientidest (vt tabel 6). Patsiendid, kes said RA diagnoosi enne 2007. aastat, kasutasid enne bioloogilist ravi rohkem erinevaid sHMRi: keskmiselt kasutati 4 erinevat toimeainet, vähem kui nelja toimeainet kasutas 32%.

**Tabel 6.** sHMRi toimeainete arv enne bioloogilist ravi (n = 32\*)

sHMRi toimeainete arv enne bioloogilist ravi	Patsientide arv	Patsientide osakaal
1	0	0%
2	3	9%
3	15	47%
4	13	41%
5	1	3%

\*tabelist on välja jäetud üks lastehaiglast tulnud patsient, kellele ei kehti samad bioloogilise ravi alustamise reeglid



sHMRi toimeainete kasutus on toodud tabelis 7. Suurima osa, s.o 97% patsientide ravis kasutati MTXi. Suur osa patsiente kasutas HCQd, LEFi ja SSZi (vastavalt 79%, 76% ja 73%). Kõik patsiendid kasutasid ravis GKd (valdavalt metüülprednisoloon). Võrreldes patsiente, kellel RA diagnoositi enne ja pärast 2007. aastat, on kirjeldatud toimeainete kasutus jäänud sarnaseks, kuid teatud toimeaineid RA ravis enam (aktiivselt) ei kasutata (nt kuld, tsüklosporiin A).

**Tabel 7.** sHMRi toimeainete kasutamine enne bioloogilist ravi (n = 33)

sHMRi toimeaine	Patsientide arv	Patsientide osakaal
MTX	32	97%
HCQ	26	79%
LEF	25	76%
SSZ	24	73%
AZA	2	6%

sHMRide järjestuse analüüsimine oli keerukas, kuna andmed ravi alguse kohta on aastase täpsusega. Selleks, et konstrueerida n-ö keskmine raviskeem, kasutati järgmist lähenemist: kui kaks toimeainet manustati erinevatel aastatel, määrati neile vastav järjekorranumber; kui kaks toimeainet manustati samal aastal, määrati neile järjekorranumbrite keskmine. Sel viisil sai hinnata, milline oli toimeainete kasutamise tinglik järjestus. sHMRide kasutamise tinglik järjestus on toodud tabelis 8. Ravi alustati keskmiselt kõige sagedamini MTXiga ning jätkati HCQga või SSZiga. Ravi hilisemas faasis kasutati pigem LEFi ja AZAd, kuid viimast harva.

**Tabel 8.** sHMRi toimeainete kasutamise tinglik järjestus (n = 33)

sHMRi toimeaine	Keskmine järjekorranumber (SD)	Arv
MTX	1,7 (0,6)	32
SSZ	2,3 (0,9)	24
HCQ	2,3 (0,8)	26
LEF	2,8 (0,9)	25
AZA	3,3 (2,5)	2

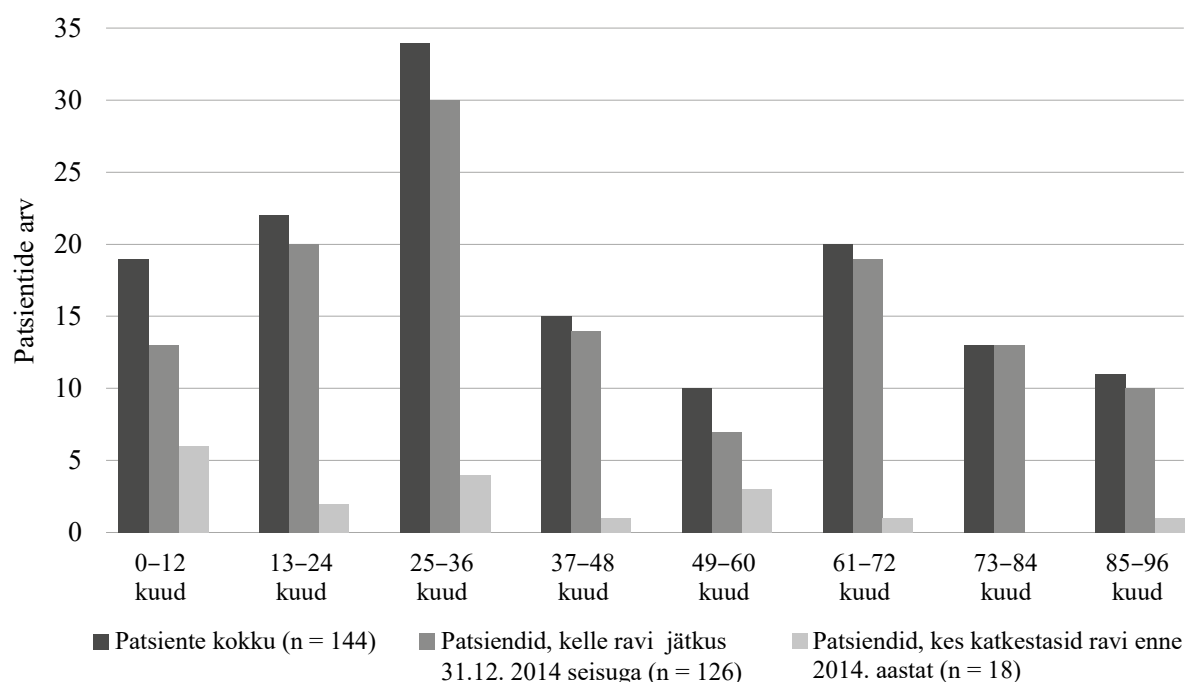
sHMRi kombinatsioonravi analüüsi läbi ei viidud, kuna puudusid täpsed andmed ravimite manustamise kuupäevade ja ravisoostumuse kohta. Eksperthinnangu

kohaselt kasutatakse enne bioloogilist ravi siiski valdavalt kombinatsioonravi, kus MTXile lisatakse teisi sHMRi.

sHMRi kasutuse kohta bioloogilise ravi ajal andmeid ei kogutud. Eksperthinnangu kohaselt saavad kõik patsiendid bioloogilise ravi ajal ka sünteetilisi ravimeid.

#### 5.1.4. bHMRi kasutus RA ravis

Perioodil 2007–2014 sai ITKs bioloogilist ravi kokku 144 patsienti. 2014. a lõpu seisuga sai bioloogilist ravi 126 patsienti. Kuna enamiku patsientide puhul bioloogiline ravi jätkus, hinnati bioloogilise ravi kestust ravi alustamisest kuni kuupäevani 31.12.2014 (erandiks patsiendid, kelle ravi oli katkenud). Joonisel 5 on toodud patsientide jaotus bioloogilise ravi kestuse alusel. Tegelik bioloogilise ravi kestus RA haigetel kujuneb ilmselt oluliselt pikemaks. 2014. aasta lõpu seisuga oli patsientide ravi kestnud keskmiselt 3,4 aastat.



**Joonis 5.** Patsientide jaotus bioloogilise ravi kestuse alusel (ravi algusest kuni 31.12.2014)

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu [3] kohaselt lõpetatakse bioloogiline ravi juhul, kui peale nelja toimeaine kasutamist on see osutunud ebatõhusaks. Pool patsientidest oli kasutanud vaid üht toimeainet ja 30% patsientidest kaht toimeainet (vt tabel 9). Vaid üks patsient oli kasutanud rohkem kui 4 toimeainet. Keskmiselt kasutati 1,7 (SD = 0,9) toimeainet. Kasutatud toimeainete arv oli seotud ravi kes-

tusega: mida pikemalt oli patsient ravil olnud, seda rohkem toimeaineid oli ta kasutanud. Seega oli enamus patsiente alles bioloogilise ravi alguses ja ravi ebaõnnestumisel ühe ravimiga olid alternatiivid veel proovimata.

**Tabel 9.** Kasutatud bHMRi toimeainete arv ja selle seos ravi kestusega (n = 144)

bHMRi toimeainete arv	Patsientide arv	Patsientide osakaal	Keskmine kestus aastates
1	73	51%	2,6
2	43	30%	4,0
3	21	15%	4,4
4	6	4%	5,3
5	1	1%	6,5

Kasutatud toimeainete ja nende kasutuse järjestus on toodud tabelis 10. Kõige rohkem kasutati ravis ETAt, INFi ja ADAt. Neid toimeaineid kasutati enam eeskätt seetõttu, et need ravimid on turul olnud kõige kauem [82], ja teiseks seetõttu, et need ravimid olid valdavalt esmavaliku ravimid. INFi biosimilari kasutas 3% patsientidest. ADAt, TOCi ja GOLi kasutati nii esma- kui ka teise valiku ravimiteks. RIXi kasutati esmavalikuna harvem. Üksikud patsiendid kasutasid ravis ABAt. Valdavalt kasutati toimeaineid üks kord, vaid nelja patsiendi puhul pöörduiti varem kasutatud toimeaine juurde tagasi. Ravi vahetati 68% juhtudest ebaefektiivsuse ja 31% juhtudest kõrvaltoime esinemise tõttu.

**Tabel 10.** Kasutatud bHMRi toimeained ja nende kasutamise järjestus (n = 144)

bHMRi toimeaine	Kasutatud toimeained		Toimeainete järjekord		
	Patsientide arv	Patsientide osakaal	1	2	3+
ETA	77	53%	68%	29%	4%
INF	51	35%	81%	8%	11%
...sh biosimilar	4	3%	100%	0%	0%
ADA	43	30%	49%	35%	16%
TOC	37	26%	39%	37%	24%
RIX	24	17%	17%	33%	50%
GOL	16	11%	56%	44%	0%
ABA	3	2%	0%	50%	50%

Ravitavade muutuse analüüsimiseks võrreldi patsiente, kelle ravi algas perioodil 2012–2014 (n = 65), patsientidega, kelle ravi algas perioodil 2007–2009 (n = 54) (vt tabel 11). Kuna 2007–2009 ravi alustanud patsiendid olid ravil olnud kauem, olid nad keskmiselt kasutanud rohkem toimeaineid. 2007–2009 ning 2012–2014 ravi alustanud patsiendid olid vastavalt kasutanud keskmiselt 2,1 ja 1,5 eri toimeainet. Toimeainete valik on aasta-aastalt laiem ja see kajastus ka esmavaliku ravimite juures: 2007–2009 ravi alustanud patsiendid alustasid ravi kolme erineva toimeainega, kuid 2012–2014 ravi alustanud patsientide esmavalikus olid peaaegu kõik toimeained.

**Tabel 11.** Kasutatud bHMRi toimeained perioodide lõikes (n = 144)

bHMRi toimeaine	Kasutatud toimeained		Esimesena kasutatud toimeained	
	ravi algus 2007–2009	ravi algus 2012–2014	ravi algus 2007–2009	ravi algus 2012–2014
ETA	67%	52%	41%	37%
INF	54%	23%	48%	17%
...sh biosimilar	0%	6%	0%	6%
ADA	37%	22%	11%	14%
TOC	19%	31%	0%	18%
RIX	24%	11%	0%	5%
GOL	2%	15%	0%	9%
ABA	4%	0%	0%	0%
Keskmine toimeainete arv	2,1	1,5	–	–

Tüüpilisi raviskeeme on nende andmete põhjal raske välja tuua, kuna raviskeemid varieeruvad oluliselt ja enamiku patsientide puhul oli ravi alles algusjärgus.

## 5.2. bHMRi efektiivsus

Patsientide bioloogilise ravi alguses ja ravi ajal dokumenteeriti DAS28 skoor. Tabelis 12 on esitatud ravi efektiivsus EULARi kriteeriumide alusel (vt Lisa 3). Hea ravitulemuse saavutas 3. ravikuul 41% ja 6. ravikuul 51% patsientidest, mõõduka ravitulemuse vastavalt 48% ja 41% patsientidest. Iga järgmise kasutatud bHMRi toimeainega ravi efektiivsus vähenes.

**Tabel 12.** Bioloogilise ravi efektiivsus EULARi kriteeriumide järgi (ITK raviandmed)

bHMRi toimeaine järjekorranumber	EULARi ravivastus 3. kuul				EULARi ravivastus 6. kuul			
	hea	mõõdukas	puudub	N	hea	mõõdukas	puudub	N
1	41%	48%	12%	111	51%	41%	8%	99
2	23%	44%	33%	57	28%	24%	48%	46
3	14%	33%	52%	22	21%	21%	58%	19
4+	23%	31%	46%	13	13%	50%	38%	8

Märkus: DAS28 skoori muutuse arvutamisel võeti aluseks vastavalt 3. ja 6. ravikuu skoor või ekstrapoleeriti lähikuuude andmetelt. Kõrvale jäeti patsiendid, kelle ravi kestus oli lühem kui 3 või 6 kuud. Lisaks jäid kõrvale patsiendid, kellel ei dokumenteeritud DAS28 skoori ravi alguses ja/või vastavalt 3. ja 6. ravikuu läheduses. EULARi kriteeriumid: Hea ravitulemus saavutati juhul, kui hindamise hetkel oli patsiendi DAS28  $\leq 3,2$  ja see oli paranenud ravi algusega võrreldes  $> 1,2$  punkti võrra. Mõõdukas ravitulemus saavutati juhul, kui patsiendi DAS28  $> 3,2$  ja see paranes  $> 1,2$  punkti või patsiendi DAS28  $\leq 5,1$  ja see paranes 0,6–1,2 punkti võrra

Ravi efektiivsuse võrdlemiseks teaduskirjandusega kasutati Stevenson *et al.* [83] metaanalüüsi tulemusi. Analüüsist valiti bHMRi kombinatsioonravi ravitulemused 6. ravikuul nendel patsientidel, kellel varasem ravi sHMRiga oli ebaõnnestunud. Metaanalüüsi järgi saavutas sõltuvalt bHMRi toimeainest hea ravitulemuse 21–47% ja mõõduka ravitulemuse 62–85% patsientidest. Eesti andmete põhjal on hea ja vähemalt mõõduka ravitulemuse saavutajate osakaal suurem, vastavalt 51% ja 92% (vt tabel 13). Arvestades, et metaanalüüs keskendus randomiseeritud kontrollitud uuringutele, mille tulemuslikkus on tavapäraselt kõrgem kui ravipraktikas (nt patsiendid on kaasuvate haigusteta, parem ravimisoostumus) [81], on tegemist väga hea tulemusega.

**Tabel 13.** Bioloogilise ravi efektiivsuse võrdlus teaduskirjandusega EULARi kriteeriumide järgi, võttes arvesse ravitulemust 6. ravikuul bHMR + sHMRi kombinatsioonravi puhul

	Vähemalt mõõdukas ravitulemus	Hea ravitulemus	Viide
ADA	71%	30%	[83]
ETN	82%	46%	[83]
IFX	62%	21%	[83]
TCZ	85%	47%	[83]
ITK andmed (1. bHMR)	92%	51%	ITK raviandmed

### 5.3. Tervishoiuteenuste kasutus enne ja peale bioloogilise ravi algust

RA ravi iseloomustab ravimikasutuse kõrval ka teiste tervishoiuteenuste kasutus. Selles peatükis kirjeldatakse tervishoiuteenuste kasutust enne ja peale bioloogilise ravi algust. Analüüsis võetakse vaatluse alla ITK bioloogilise ravi patsientide raviarved, millel põhi- või kaasuva diagnoosina oli märgitud RA, ja nendel kajastuvad tervishoiuteenused. Analüüsiti 2005.–2014. aasta andmeid.

Tabelis 14 on esitatud RA raviga seotud tervishoiuteenuste keskmine arv ühe patsiendi kohta. Andmed näitavad, et bioloogilise ravi ajal kasvas pisut nii perearsti kui ka eriarsti külastamine. Keskmiselt külastasid patsiendid eriarste bioloogilise ravi ajal 6–7 korda aastas. Reumatoloogia voodipäevade ja ortopeediliste operatsioonide arv kasvas bioloogilise ravi eel ja ravi esimesel aastal, kuid langes siis varasemast madalamale tasemele. Peale bioloogilise ravi algust tehti 1–2 ortopeedilist operatsiooni 10 patsiendi kohta (enne bioloogilist ravi 3–4).

**Tabel 14.** Keskmine tervishoiuteenuste kasutus patsiendi kohta enne ja peale bioloogilise ravi algust (Eesti Haigekassa raviarved, ITK raviandmed)

Kood	Nimetus	Aasta enne või peale bioloogilise ravi algust**									
		-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5
erinevad	Perearsti ja pereõe vastuvõttud	2,9	2,8	3,0	3,0	4,0	3,6	3,9	3,7	4,1	3,8
3002/ 3004	Eriarsti esmane ja korduv vastuvõtt	7,4	4	4,4	5	7,2	6,6	6,9	6,5	5,9	5,8
66102	Kreatiniin, urea, kusihape	1,5	1,6	2	2,7	4,5	5,2	5,9	5,6	5,6	5
66106	Ensüümid: ALP, ASAT, ALAT, LDH, CK, GGT, CK-MBa, alfa-amülaas	2,3	2,5	3	3,8	6,4	7,5	8,4	7,6	7,2	7
66112	C-reaktiivne valk	1,4	1,4	2	2,5	4,2	5,2	5,8	5,5	4,8	4,8
2043	Reumatoloogia voodipäevad	1	1,3	1,2	1,5	5,2	2,2	1,4	0,8	0,8	0,8
erinevad*	Ortopeedilised operatsioonid	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1	0,2
331R/ 342R	Bioloogiline haigust modifitseeriv ravi bHMRiga RA korral	0	0	0	0	0	9,2	9,9	9,2	8,9	8,1

\*DRG, kompleksteenused ja operatsioonid (endoproteesimine, artroskoopia, sünovektoomia, osteotomia jms).

\*\*Osa teenuseid võib olla osutatud veidi enne esimest bHMRi manustamist, mistõttu on tervishoiuteenuste kasutus aasta enne BR algust suurenenud

Bioloogilise ravi teenuse kasutus oli esmapilgul ajas kahanev, kuid see võib (osaliselt) tuleneda teenuse koodi muutusest. Tabelis 15 on esitatud bioloogilise ravi teenuste kasutus aastate lõikes, millest selgus, et teenuse 342R kasutus patsiendi kohta oli suurem kui teenuse 331R kasutus. ITK patsient sai aastas keskmiselt 10 bioloogilise ravi ravikuuri, see oli sarnases suurusjärgus teenuse hulgaga bioloogilise ravi saajate kohta Eestis keskmiselt.

**Tabel 15.** RA bioloogilise ravi saajate arv ja teenuse kasutus patsiendi kohta aastatel 2007–2014 (Eesti Haigekassa raviarved, ITK raviandmed)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Bioloogilise ravi saajate hulk ITKs	9	27	51	55	67	88	104	126
Teenuse osutamise kordade keskmine arv patsiendi kohta ITKs	6,3	8,3	6,4	8,8	10,0	10,0	10,3	10,1
Bioloogilise ravi saajate hulk Eestis	43	84	134	151	212	235	272	303
Teenuse osutamise kordade keskmine arv patsiendi kohta Eestis	6,5	7,6	6,3	7,1	9,3	9,7	9,7	9,4
Bioloogilise ravi teenuse kood				←331R	342R→			

Alates 2015. aastast on tervishoiuteenuste loetelus uus teenus „Bioloogiline ravi infliksimabiga reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia korral, 1 manustamiskord“ (kood 390R), mida kasutatakse nii ravis infliksimabi originaalravimi kui ka biosimilariga. Bioloogilise ravi rahastamise tingimustes nõutakse vastunäidustuste puudumisel selle teenusega bioloogilise ravi alustamist [3]. 2015. aastal kasutati tervishoiuteenust 342R sõltumata diagnoosist 8443 korda ja teenust 390R 367 korda [84].

## 5.4. Kokkuvõte

Kokkuvõttes võib öelda, et RA bioloogilise ravi praegune praktika vastab ravijuhiste ja tervishoiusüsteemi rahastaja nõuetele. 85% patsientidest algas ravi sHMRiga RA diagnoosimisega samal aastal. Kuna andmed ravi alustamise kohta olid aastase täpsusega, ei olnud võimalik hinnata diagnoosimise ja ravi vahelise perioodi kestust. Keskmiselt kasutati enne bioloogilist ravi 3,4 sHMRi toimeainet ja ravi algas 3,2 aastat enne bioloogilist ravi. Kõigi patsientide ravis kasutati GKd.

Peaaegu kõik patsiendid (97%) said MTXi, 73–79% patsientidest said HCQd, SSZi ja LEFi. Enamasti alustati ravi MTXiga, seejärel kasutati SSZi ja HCQd, ravi hilisemas faasis kasutati enamasti LEFi. 2014. aasta lõpu seisuga oli ITK 144-st bioloogilise ravi patsiendist, kes perioodil 2007–2014 bioloogilist ravi alustas, ravil 126 patsienti. Paljud patsiendid olid alles bioloogilise ravi alguses, mistõttu oli kasutatud bHMRi toimeainete keskmine arv väike (1,7). Kõige sagedamini kasutati raviks ETAd, INFi ja ADAt, kuid nende toimeainete osatähtsus on vähenenud, kuna kasutusele on võetud üha uusi ravimeid. Samas on oodata INFi ja ETA osakaalu kasvu, kuna alates 2015. aastast nõutakse bioloogilise ravi alustamist biosimilariga. Praegu on turul INFi biosimilar, oodata on ETA jt biosimilaride kasutuselevõttu.

EULARi kriteeriumide järgi vähemalt mõõduka ravitulemuse saavutas bioloogilise ravi 3. kuul 89% patsientidest, 6. kuul 92% patsientidest. Võrreldes tulemusi hiljutise metaanalüüsiga [83], mille kohaselt näiteks ETAg saavutas 6. ravikuul vähemalt mõõduka ravitulemuse 82% patsientidest, on tegemist väga hea tulemusega. Osa tervishoiuteenuste kasutus kasvas bioloogilise ravi ajal tulenevalt bioloogilise ravi jälgimise vajadusest (eriarstide visiidid, uuringud). Seevastu RAga seotud statsionaarsetes teenustes (reumatoloogia voodipäevad, ortopeedilised operatsioonid) võis peale bioloogilise ravi algust märgata mõõdukat vähenemist.



## 6. bHMR kulutõhususe hindamise metoodika Eestis

Käesolevas peatükis antakse ülevaade bioloogilise ravi kulutõhususe analüüsi eesmärkidest, analüüsi sihtrühmast, võrreldavatest ravistrateegiatest ja mudeli sisenditest.

### 6.1. Kulutõhususe hindamise eesmärgid

Analüüsi eesmärgiks oli hinnata RA bioloogilise ravi kulutõhusust kahest aspektist:

- 1) tavapärase bioloogiline ravi võrreldes bioloogilise ravi puudumisega (s.o ravi ainult sHMRiga),
- 2) varasem bioloogiline ravi võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga.

Hinnati järgmisi näitajaid:

- võidetud kvaliteetsed eluaastad (QALYd) inimese kohta eluea jooksul,
- täiendkulu tõhususe määr (ICER) ehk lisanduv kulu 1 võidetud QALY kohta.

Analüüsis lähtuti ühiskonna perspektiivist ja analüüsis arvestati patsiendi oodata-va eluea kestust.

### 6.2. Analüüsi sihtrühm

Analüüsi sihtrühmaks olid täiskasvanud RA diagnoosiga patsiendid, kelle haigus oli aktiivne (DAS28 > 3,2) ja kelle ravi sHMRiga oli ebaõnnestunud. Seega keskenduti patsientidele, kelle haigus kulgeb raskemalt ja allub halvasti tavapärasele (st sünteetilisele) ravile ning kes seetõttu on potentsiaalsed bioloogilise ravi kandidaadid.

Analüüsiks andmete kogumise tarvis tehti päring ITKs ajavahemikul 2007–2014 RA bioloogilist ravi saanud isikute raviandmete (bioloogilise ravi alguse aeg, manustatud ravimid, DAS28 skoor, katkestamise aeg ja põhjus) kohta. Lisaks tehti päring Eesti Haigekassa andmebaasist kõigi ajavahemikul 2005–2014 RHK-10 diagnoosi koodiga M05–M06 (RA põhi- või kaasuva diagnoosina raviarvel) isikute kõigi raviarvete, ravimikasutuse ja töövõimetushüvitiste kohta. Päringutega saadud andmed seoti Eesti Haigekassa määratud umbisikuliste koodidega.

### 6.3. Ravistrateegiad

RA ravis kasutatakse tavapäraselt mitmeid erinevaid HMRe: kui ravi ühe ravimiga ebaõnnestub, valitakse järgmine ravim või ravimite kombinatsioon. Ravi alustatakse üldjuhul sHMRiga, millele võib järgneda ravi bHMRiga. Käesolevas uuringus nimetati ravimite järjestikust kasutamist ravistrateegiaks.

Analüüsis eristati viit ravistrateegiat:

- 1) tavapärane bioloogiline ravi: tänane ravipraktika, kus bioloogiline ravi algab peale keskmiselt 3,2 aastat kestnud ravi keskmiselt 3,4 erineva sHMRiga (vt ka ptk 5.1.3);
- 2) bioloogiline ravi peale kolmikravi, kus bioloogiline ravi algab peale ravi keskmiselt 3,4 erineva sHMRiga ja sisaldab kolmikravi;
- 3) varasem bioloogiline ravi, kus bioloogiline ravi algab peale keskmiselt 1,7 aastat (6 kuud – 10 aastat) kestnud ravi 2 erineva sHMRiga;
- 4) varane bioloogiline ravi, kus bioloogiline ravi algab peale keskmiselt 0,9 aastat (3 kuud – 4 aastat) kestnud ravi 1 sHMRiga;
- 5) sünteetiline ravi – bioloogilist ravi ei kasutata ja ravitakse ainult sHMRiga.

Täna kasutatakse enne bioloogilise raviga alustamist keskmiselt 3,4 sHMRi. Tavapraktika alternatiivina eristati analüüsis varast ravi, kus bioloogilisele ravile eelnes 1 sHMR ja varasemat ravi vastavalt 2 sHMRiga. Lisaks eristati olukorda, kus bioloogiline ravi algas kiiremini sHMRi toimeainete intensiivsema kombineerimise (so kolmikravi) tõttu.

Kõigi strateegiate puhul hakati patsiente analüüsis jälgima ravi algusest. Analüüsi ei alustatud bioloogilise ravi algusega (tüüpiline lähenemine teistes kulutõhususe uuringutes), kuna sooviti muuhulgas analüüsida, kuidas mõjutab ravi kulutõhusust bioloogilise ravi koht ravistrateegias.

Sünteetilise ravi puhul eeldati, et peale esimest ravimit jätkatakse sHMRi kombinatsioonidega. Ravimite puhul ei eristatud konkreetseid ravimeid ja ravigombinatsioone (v.a strateegia 2), kuna Eesti ravipraktikas puuduvad n-ö tüüpilised raviskeemid, mida analüüsis aluseks võtta (vt ptk 5). Sünteetilise ravi edukust (efektiivsus, ravi kestus) kirjeldavate sisendandmete valikul kasutati allikaid, kus jälgiti sHMRi kombinatsioonravi peale sHMRi ebaõnnestumist.

Ka bioloogilise ravi korral ei eristatud konkreetseid ravimeid, kuna raviandmete valimi suurus ei olnud eristamiseks piisav (sarnast lähenemist kasutatud ka teistes kulutõhususe uuringutes [41, 42, 44-48]). Küll aga eristati ravi efektiivsust sõltuvalt sellest, mitmendat bHMRi patsient kasutab, kuna raviandmete põhjal vähenes ravi

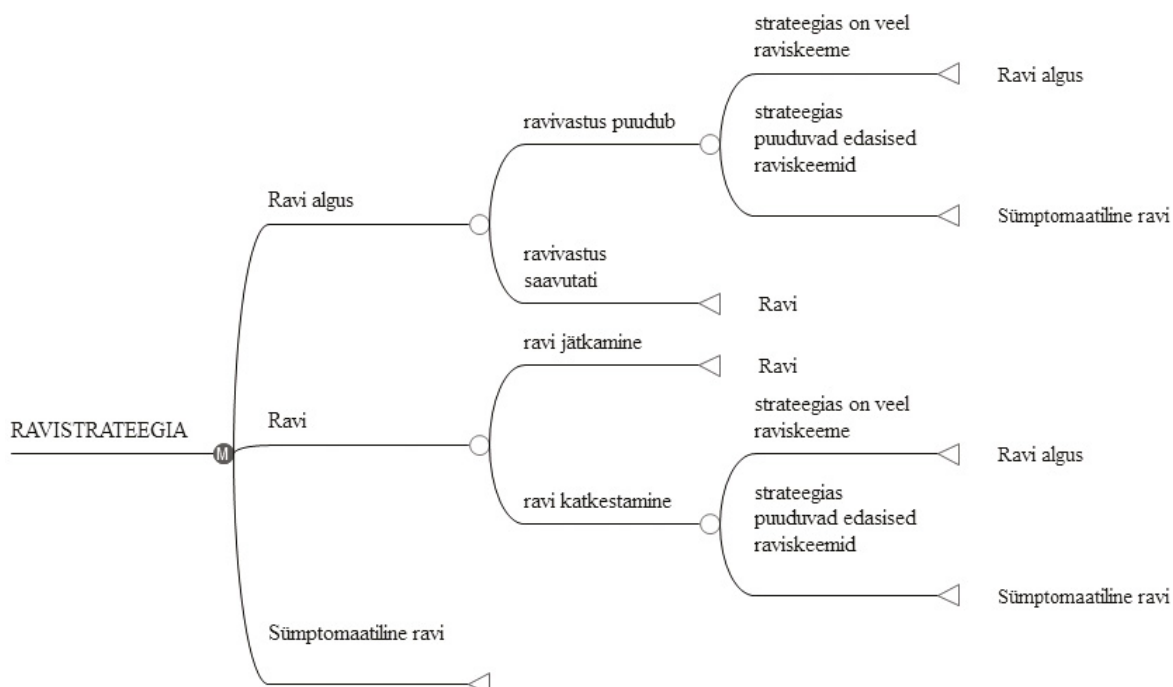
keskmise efektiivsuse iga järgmise bioloogilise ravimi korral. Analüüsis jälgiti kuni nelja bHMRi toimeaine kasutamist (vt ptk 5.1.4).

Analüüsis eeldati, et peale bioloogilise ravi ebaõnnestumist aktiivne ravi lõppeb ja patsient jääb sümptomaatilisele ravile. Tegemist on eeldusega, kuna praegu on enamik bioloogilise raviga alustanutest endiselt ravil ja ei ole teada, milline ravi toimuks peale bioloogilist ravi. Sümptomaatilise ravina defineeriti mitteaktiivne haigusest tulenevaid vaevusi leevendav ravi koos sünteetiliste ravimite kasutamisega.

Analüüsis ei võetud arvesse GKde ja valuvaigistite kasutamist, kuna eeldati, et see ei erine ravistrateegiatega lõikes.

## 6.4. Mudeli kirjeldus

RA bioloogilise ravi kulutõhususe hindamiseks konstrueeriti simulatsioonimudel. Mudel kirjeldas kliinilist otsustusprotsessi, kus ravi alguses hinnati ravivastuse saavutamist ja ravivastuse puudumisel määrati patsiendile järgmine raviskeem. Tegemist oli mikrosimulatsioonimudelig, kus iga patsiendi haigus kulgeb erinevalt. Otsustusprotsess oli perioodiline (s-o Markovi mudel), st sündmusi jälgiti mudelis kindlate ajavahemike järel. Mudeli tsükli pikkuseks oli 3 kuud. Lihtsustatud mudel on toodud alljärgneval joonisel, detailne mudel on esitatud Lisas 8.

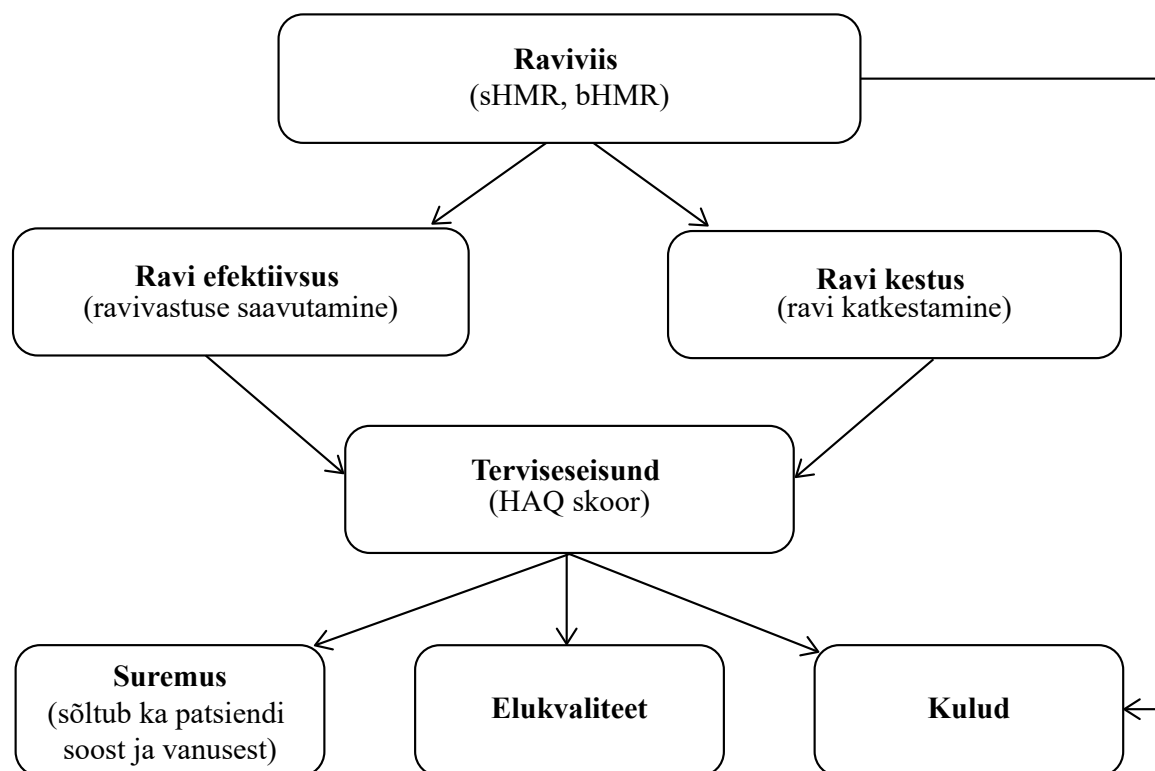


**Joonis 6.** Lihtsustatud Markovi mudel

Märkus: lihtsuse eesmärgil ei ole joonisel esitatud surma võimalust ja katkestamist ravi alguses

Simulatsiooni aluseks oli ravistrateegia ehk ravimite või nende kombinatsioonide kasutamise järjestus (vt ptk 6.3). Ravi alustati sHMR monoraviga. Kolme kuu möödudes otsustati, kas ravimiga saavutati soovitud ravitulemus ja kas raviga jätkati; ravitulemuse puudumisel alustati ravi sHMRi kombinatsioonraviga. Ravitulemuse saavutamisel jätkati raviga seni, kuni ravi katkestati kas efektiivsuse languse või kõrvaltoimete tõttu. Peale ravi katkestamist alustati ravi järgmise sHMR kombinatsiooniga. Kui ravi sünteetiliste ravimitega ebaõnnestus, alustati bioloogilist ravi. Peale bioloogilist ravi alustati sümptomaatilise raviga, mis kestis patsiendi elu lõpuni.

Simulatsiooni käigus jälgiti patsiendi terviseseisundit, mis sõltus raviviisist ja ravitulemustest. Terviseseisund mõjutas patsiendi elukvaliteeti, haigusega kaasnevaid kulusid ja suremust. Muutujatevahelised seosed on esitatud joonisel 7.



**Joonis 7.** Muutujatevahelised seosed mudelis

Kõik simuleeritavad ravistrateegiad algasid ravi algusest ja kestsid patsiendi oodatava eluea lõpuni. Simulatsioon teostati 10 000 patsiendil, et saavutada stabiilsed tulemused. Analüüsi väljunditeks olid võidetud QALYde keskmine arv ja keskmine kulu ühe patsiendi kohta.

## 6.5. Mudeli sisendandmed

Kulutõhususe hindamiseks kasutati võimalusel Eesti demograafilisi ja raviandmeid (valimi kirjeldus, bioloogilise ravi efektiivsus ja katkestamine, sünteetilise ravi kestus, otsesed ja kaudsed kulud, suremus). Lisaks kasutati andmeid teaduskirjandusest (sünteetilise ravi efektiivsus ja katkestamine, haiguse progresseerumine, elukvaliteedi, töövõime ja suremuse sõltuvus terviseseisundist). Sisendandmeid ravi efektiivsuse, katkestamise ja HAQ skoori progresseerumise kohta kasutati ravistrateegias sisalduvate ravimikombinatsioonide, mitte kogu ravistrateegia edukuse kirjeldamiseks. Järgnevalt on esitatud mudelis kasutatud sisendandmete kirjeldus. Kokkuvõtte sisendandmetest on toodud Lisas 9.

### 6.5.1. Valimi kirjeldus

Patsientide jagunemine analüüsis soo, vanuse ja terviseseisundi lõikes põhines ITK bioloogilise ravi patsientide andmetel. Perioodil 2007–2014 sai ITKs bioloogilist ravi 144 RA diagnoosiga patsienti. 81% neist olid naised, keskmine vanus oli 51 aastat. Haigus oli diagnoositud keskmiselt 11 aastat enne bioloogilise ravi algust. Patsientide keskmine DAS28 skoor enne bioloogilise ravi algust oli 5,2, kusjuures haigus oli mõõduka aktiivsusega ( $DAS28 = 3,2-5,1$ ) 45% ja kõrge aktiivsusega ( $DAS28 > 5,1$ ) 55% kõigist bioloogilise ravi patsientidest.

**Tabel 16.** Valimi jaotus vanuse ja terviseseisundi (HAQ skoor) lõikes simulatsiooni alguses (arvutatud ITK raviandmete põhjal)

Vanuserühm	Osakaal	HAQ skoori vahemik	Osakaal
18–24	6%	0–0,5	13%
25–34	9%	0,51–1	16%
35–44	19%	0,11–1,5	36%
45–54	28%	1,51–2	21%
55–64	32%	2,01–2,5	10%
65–74	5%	2,51–3	4%
Keskmine vanus	48 aastat	Keskmine skoor	1,26

Märkus: tabeli andmed on näitlikustamiseks, mudelis kasutati detailsemat jaotust

Kuna simulatsioon algas sünteetilise ravi algusest, pidid patsiendi vanus ja terviseseisund kajastama sünteetilise, mitte bioloogilise ravi alguse seisuga. Seetõttu võeti arvesse, et sünteetiline ravi enne bioloogilist ravi kestab keskmiselt 3,2 aastat (vt ptk 5.1.3). Patsientide jaotus vanuse ja HAQ skoori alusel on esitatud

tabelis 16. Patsientide keskmine vanus simulatsiooni alguses oli 48 aastat. Võttes aluseks sisendandmeid HAQ skoori muutumise kohta ravi kestel (vt ptk 6.5.4), oli patsientide HAQ skoor simulatsiooni alguses keskmiselt 1,26.

Valimi vanuseline jaotus lisati mudelisse üheaastaste intervallidena. HAQ skoori näidati mudelis normaaljaotusega (keskmine 1,26, standardhälve 0,45), mis kirjeldas hästi tegelikku andmete jaotust.

### 6.5.2. Ravi efektiivsus

Kuna ITK raviandmetes hinnati ravi efektiivsust DAS28 skoori alusel, hinnati mudelis ravivastuse saavutamist DAS28 skooril baseeruva EULARi ravitulemuse kriteeriumide alusel (vt Lisa 3). Ka RA Eesti ravijuhises [10] ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus [3] soovitatakse ravi jätkamise üle otsustada EULARi ravitulemuse kriteeriumide alusel. Ravi efektiivsust hinnati 3 kuu järel, mis on kooskõlas EULARi soovistega (vt ptk 3.5). Ravi eesmärgiks seati hea või mõõdukas ravitulemus. Hea ravitulemus saavutati juhul, kui hindamise hetkel oli patsiendi  $DAS28 \leq 3,2$  ja see oli paranenud ravi algusega võrreldes  $> 1,2$  punkti võrra. Mõõdukas ravitulemus saavutati juhul, kui patsiendi  $DAS28 > 3,2$  ja see paranes  $> 1,2$  punkti võrra või patsiendi  $DAS28 \leq 5,1$  ja see paranes  $0,6-1,2$  punkti võrra.

Sünteeetilise ravi efektiivsuse kohta kasutati andmeid Stevenson *et al.* [83] meta-analüüsis. Uuringust valiti andmed patsientide kohta, kes said sHMRi kombinatsioonravi peale varasemat ebaõnnestunud sünteeetilist ravi. Kuus kuud peale ravi algust saavutas kombinatsioonraviga hea ravitulemuse 16% ja mõõduka ravitulemuse 30% patsientidest. sHMR kolmikravi efektiivsuse kohta kasutati andmeid van Vollenhoven *et al.* [85] uuringust, kus peale ebaõnnestunud ravi MTXiga saavutas MTXi + SSZi + HCQ kombinatsioonraviga 6. ravikuuks hea ravitulemuse 25% patsientidest ja mõõduka ravitulemuse 24% patsientidest. Kuna mudelis hinnati ravi tulemuslikkust 3 kuu järel, tuli teha eeldusi sünteeetilise ravi tulemuslikkuse kohta 3. ravikuul, võttes arvesse infot 6. ravikuu tulemuste kohta. Selleks kasutati ITK andmeid bioloogilise ravi efektiivsuse kohta. Selgus, et 3. ravikuuks saavutatakse 80% 6. ravikuu heast tulemustest ja 96% vähemalt mõõdukast ravitulemusest. Tulemused on toodud tabelis 17. Sünteeetilise ravi tulemuslikkus võib tegelikus ravipraktikas olla väiksem kui kliinilistes uuringutes (näiteks vähese ravimisoostumuse tõttu). Tundlikkuse analüüsis hinnati, kui palju mõjutab sünteeetilise ravi väiksem efektiivsus kulutõhusust.

**Tabel 17.** Ravitulemuste osakaal EULARi kriteeriumide lõikes 3 kuud peale ravi algust

Ravi tüüp	Ravitulemus puudub	Mõõdukas ravitulemus	Hea ravitulemus	Allikas
sHMRi monoravi	54%	37%	9%	[83]
sHMRi kombinatsioonravi	51%	37%	12%	[83]
sHMRi kolmikravi	53%	27%	20%	[85]
1. bHMR	12%	48%	41%	ITK raviandmed
2. bHMR	33%	44%	23%	ITK raviandmed
3. bHMR	52%	33%	14%	ITK raviandmed
4. bHMR	46%	31%	23%	ITK raviandmed
Sümptomaatiline ravi	71%	23%	6%	[83]

Bioloogilise ravi efektiivsust hinnati ITK raviandmete põhjal. Bioloogilise ravi efektiivsus sõltus sellest, mitmenda järjestikuse bioloogilise ravimiga on tegemist. Ravi efektiivsus EULARi ravitulemuse kriteeriumide järgi kahanes iga järgneva ravimiga. Esimese bHMRiga saavutas hea või mõõduka ravitulemuse 89% patsientidest, neljanda ravimiga 54% patsientidest.

Sümptomaatilise ravi efektiivsuse kirjeldamiseks kasutati vaid platseeboga ravitud patsientide ravitulemusi Stevenson *et al.* [83] uuringust.

Eesti ravipraktikast puuduvad andmed selle kohta, milline oleks bioloogilise ravi efektiivsus juhul, kui seda alustataks varem. Kliinilistes uuringutes on leitud, et bioloogiline ravi on seda efektiivsem, mida varasemas haiguse faasis sellega alustatakse (vt ptk 3.4). Seetõttu seoti bioloogilise ravi efektiivsus mudelis eelneva sünteetilise ravi kestusega. Aluseks võeti Bansback *et al.* [60] uuringus kasutatud andmed ravi efektiivsuse vähenemise kohta sõltuvalt haiguse kestusest (riskimäär 0,98 iga lisandunud aasta kohta). Mudelis ei võetud arvesse ravimivaba remissiooni võimalust, kuna selle kohta ei ole piisavat tõendust (vt ptk 3.4).

### 6.5.3. Ravi katkestamine

Mudelis simuleeriti ravi katkestamist kahel viisil. Ravi alguses võeti arvesse katkestamist kõrvaltoimete jm põhjuste tõttu. Peale positiivse ravivastuse saavutamist arvestati katkestamist sõltumata põhjusest. Ravi katkestamise osakaalud on toodud tabelis 18.

Sünteeetilise ravi kõrvaltoimete tõttu katkestamise osakaalu arvutamisel võeti aluseks Bettembourg-Brault *et al.* [86] uuring, kus kõrvaltoimete tõttu katkestas LEFi ravi esimese 3 kuu jooksul hinnanguliselt 17% patsientidest. Sünteeetilise ravi katkestamise osakaalu määramisel peale 3. ravikuud, mil katkestamise põhjust enam ei eristatud, arvestati seda, et katkestamise määr peegeldaks sünteeetilise ravi kestust Eestis. Kalibreerimise tulemuste põhjal katkestas sünteeetilise ravi peale esimest kolme ravikuud 14% patsientidest iga 3 kuu jooksul.

**Tabel 18.** Ravi katkestajate osakaal 3 kuu jooksul protsentides

Ravi tüüp	Katkestajate osakaal (v.a efektiivsuse tõttu), esimesed 3 kuud %	Allikas	Katkestajate osakaal (kõik põhjused), peale esimest 3 kuud %	Allikas
Sünteeetilise ravi	17	[86]	14	kalibreeritud sHMRi kasutuse andmetel
Bioloogiline ravi	6	ITK raviandmed	3*	ITK raviandmed

\* 4.–84. ravikuu andmete keskmine

Bioloogilise ravi katkestamise osakaal arvutati ITK raviandmete alusel. Ravi katkestas esimese 3 kuu jooksul kõrvaltoimete tõttu 6% patsientidest, edaspidi sõltumata põhjusest keskmiselt 3% patsientidest iga 3 kuu jooksul. Süntomaatiline ravi katkes patsiendi surmaga.

#### 6.5.4. Haiguse progresseerumine

Mudelid kirjeldati patsiendi tervises seisundit HAQ skoori kaudu. HAQ skoori muutumine seoti ravi tüübi ja ravivastuse saavutamisega: ravi alguses (s.o esimese 3 kuu jooksul) HAQ skoor vähenes sõltuvalt ravivastusest, ravi kestel püsis muutumatuks või kasvas aeglaselt sõltuvalt raviviisist ja ravi lõppedes HAQ skoor kasvas (vt ka ptk 4.1).

Kuna ITK raviandmed ei olnud piisavad HAQ skoori vähenemise määramiseks EULARi kriteeriumide lõikes, võeti vastavad andmed Wells *et al.* [15] artiklist. HAQ skoor vähenes ravi alguses sõltuvalt ravivastusest 0,2–0,9 punkti võrra, mis on sarnases suurusjärgus teistes kulutõhususe uuringutes kasutatud andmetega (vt Lisa 6). Ravi katkestamisel eeldati HAQ skoori suurenemist esialgse languse võrra (nn *rebound effect*). Andmed HAQ skoori vähenemise kohta ravi alguses on toodud tabelis 19.



**Tabel 19.** HAQ skoori vähenemine ravi alguses sõltuvalt ravivastusest

EULARi ravivastus	HAQ skoori absoluutarvuline muutus ravi alguses	Allikas
Puudub	-0,15	[15]
Mõõdukas	-0,59	[15]
Hea	-0,91	[15]

Peale ravi alguses saavutatud positiivset efekti hakkas HAQ skoor uuesti kasvama. HAQ skoori muutuse hindamiseks ravi kestel võeti aluseks Wolfe *et al.* [87] uuring, mis baseerus USA reumahaiguste andmepanga (National Data Bank of Rheumatic Diseases) andmetel 18 400 täiskasvanud RA diagnoosiga patsiendi kohta, keda jälgiti kuni 11 aastat. Uuringus leiti, et enne bioloogilist ravi kasvas HAQ skoor 0,03 punkti võrra ja bioloogilise ravi ajal vähenes 0,001 punkti võrra aastas. Ravivastuse puudumisel eeldati haiguse n-ö loomulikku progressiooni, sisendandmed võeti Brennan *et al.* [57] uuringust (patsiendid, kellel ravi kahe sHMRi toimeainega oli ebaõnnestunud). Sümptomaatilisel ravil eeldati, et haigus progresseerub võrdset sümptomaatilise raviga. HAQ skoori suurenemine ravi kestel on toodud tabelis 20.

**Tabel 20.** HAQ skoori kasv ravi ajal sõltuvalt raviviisist

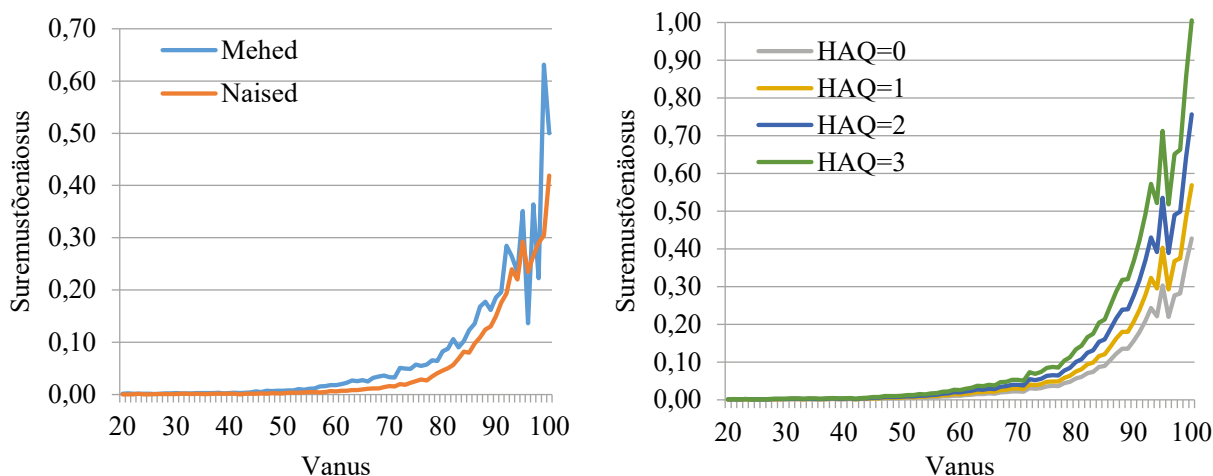
Ravi tüüp	HAQ skoori absoluutarvuline muutus aastas	Allikas
Sümptomaatiline ja sümptomaatiline ravi	+0,03	[87]
Bioloogiline ravi	+0,00	[87]
Ravivastuse puudumine	+0,06	[57]

### 6.5.5. Suremus

Suremuse hindamise aluseks võeti Statistikaameti avaldatud vanusespetsiifilised suremustõenäosused [6]. Kuna RA diagnoosiga patsientide suremust mõjutab oluliselt ka tervises seisund [88-90], korrigeeriti suremust HAQ skoorist sõltuva suremuse riskimääraga. Riskide suhe valiti kulutõhususe mudelites kasutatutest kõige konservatiivsem ([89], vt ptk 4.1). Suremust korrigeeriti järgmise võrrandi alusel:

$$\text{HAQ skoorist sõltuv suremustõenäosus} = \text{soo- ja vanusespetsiifiline suremus} \times 1,33^{\text{HAQ}}$$

Soo, vanuse ja HAQ skoori mõju suuremusele on kujutatud joonisel 8.



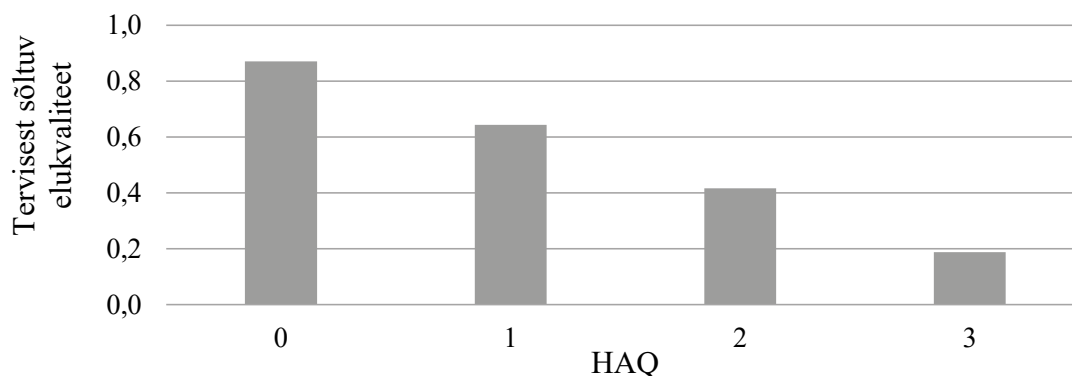
**Joonis 8.** Suremuse suurenemine soo ja vanuse lõikes (vasakpoolne graafik) ning tervises seisundi ja vanuse lõikes (parempoolne graafik) ([6, 89], 2014. a andmed)

### 6.5.6. Tervisest sõltuv elukvaliteet

Tervisest sõltuv elukvaliteet seoti mudelis HAQ skooriga. Kuna HAQ skoor lisati mudelisse pideva muutujana, võeti elukvaliteedi hindamisel EQ-5D meetodil aluseks teaduskirjanduses avaldatud artiklid HAQ skoori ja EQ-5D vahelise statistilise seose kohta ([91, 92], vt Lisa 6). Siinses analüüsis kasutati Standfield *et al.* [93] artiklis esitatud võrrandit:

$$\text{Tervisest sõltuv elukvaliteet EQ-5D meetodil} = 0,87 - 0,23 \times \text{HAQ}$$

Toodud seose põhjal hindasid oma elukvaliteeti paremaks parema tervises seisundiga patsiendid (vt joonis 9). Võrrand oli sobilik ka seetõttu, et ei prognoosi negatiivseid väärtusi (elukvaliteet on vahemikus 0,2–0,9). Elukvaliteet diskonteeriti 5% määraga aastas.



**Joonis 9.** HAQ skoori mõju tervisega seotud elukvaliteedile EQ-5D meetodil [93]

### 6.5.7. Kulude arvestus

Kulusid hinnati uuringus tervishoiusüsteemi rahastaja ja ühiskonna perspektiivist, st arvestati nii otseste kui kaudsete kuludega (vt tabel 21). Tulenevalt perspektiivi valikust jäid kõrvale patsiendi tehtavad kulud ja riigi poolt osutatavad sotsiaalkindlustushüvitised.

**Tabel 21.** Analüüsi kaasatud ja välja jäetud kululiigid

Kulude jaotus	Analüüsi kaasati	Analüüsist jäid välja
Otsesed meditsiinilised kulud	Rahastaja kulud eriarstiabile, üldarstiabile ja ambulatoorsele ravimikasutusele	Patsiendi omaosalus: kulud eriarstiabile (visiiditasu, voodipäevatasu, taastusravi) ja ambulatoorsele ravimikasutusele (ravimite omaosalus)
Otsesed mittemeditsiinilised kulud	–	Patsiendi omaosalus: kulud transpordile, kodu kohandamisele, abivahenditele  Riigi kulud töövõimetuspensionitele
Kaudsed kulud	Ühiskonna kulud patsiendi (ajutise ja püsiva) töövõime kaotusega seotud tootlikkuse langusest	Ühiskonna kulud patsiendi lähedaste abiga seotud tootlikkuse langusest

Ravikulud jagati bioloogilise raviga kaasnevateks kuludeks ja välditavateks kuludeks. Võrreldes sünteetilise raviga on bioloogiline ravi kallim, patsient käib sagedamini arsti juures ja talle tehakse rohkem uuringuid (vt ptk 5.3 ja 6.5.7.1). Samas pidurdab bioloogiline ravi tervisliku seisundi halvenemist ja seeläbi välditakse kulusid statsionaarsele ravile (näiteks proteesimised) ja taastusravile.

Kõik kulud esitati 2014. aasta hindades ja kohandati tarbijahinnaindeksiga [6]. Kulud diskonteeriti määraga 5% aastas.

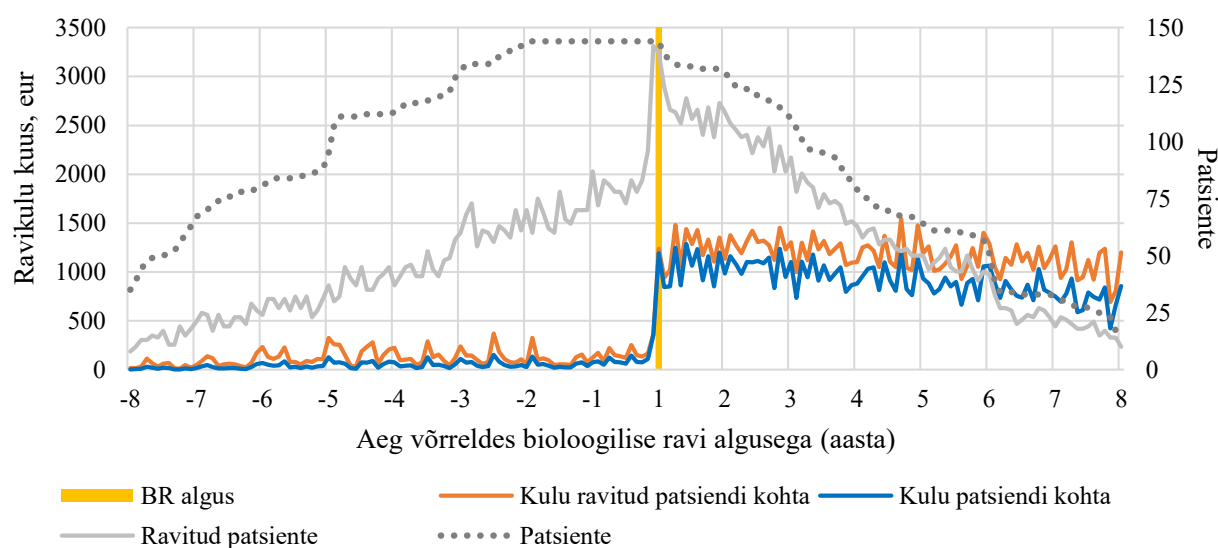
#### 6.5.7.1. Otsesed kulud

Otsete kuludena võeti arvesse kulud eriarstiabile (sh statsionaarsele ravimikasutusele), üldarstiabile ja ambulatoorsele ravimikasutusele. RA ravikulude hindamiseks tehti päring ITKs ajavahemikul 2007–2014 RA bioloogilist ravi saanud isikute raviandmete kohta. Lisaks tehti päring Eesti Haigekassa andmebaasist ajavahemikul 01.01.2005–31.12.2014 RHK-10 diagnoosi koodiga M05–M06 (RA põhi- või kaasuva diagnoosina) raviarvete, ravimikasutuse ja töövõimetushüvitiste

kohta. Arved, millele RA oli märgitud kaasuva diagnoosina kaasati seetõttu, et võtta arvesse ka kaasuvate haiguste kulu. Päringutega saadud info seoti Eesti Haigekassa määratud umbisikuliste koodidega, mis võimaldas eristada ravikulusid enne ja peale bioloogilise ravi algust.

**Eriarstiabi** kasutust ja kulu hinnati antud perioodil ITKs bioloogilist ravi saanute raviarvete alusel. Raviarvetel kajastuvad tervishoiuteenused rühmitati, võttes aluseks tervishoiuteenuste hinnakirja rühmi (näiteks operatsioonid, ravimid, uuringud ja protseduurid jne). Lisaks arvestati raviarvetel esitatud ravitüübiga (ambulatoorne, statsionaarne, päevaravi jne). Raviarvetele lisati info patsiendi bioloogilise ravi algushetke kohta (kuu ja aasta).

Eriarstiabi kulud enne ja peale bioloogilise ravi algust on toodud joonisel 10. Ravikulu kasvas hüppeliselt peale bioloogilise ravi algust. Kuna ravikulu oli sünteetilise ja bioloogilise ravi ajal suhteliselt stabiilne, võeti mõlema raviviisi keskmise kulu arvutamisel aluseks kolme aasta andmed. Keskmise ravikulu bioloogilist ravi saava patsiendi kohta kuus oli 65 eurot (95% CI 52–79) sünteetilise ravi ajal ja 1076 eurot (95% CI 1002–1151) bioloogilise ravi ajal.



**Joonis 10.** Eriarstiabi kulud eurodes enne ja peale bioloogilise ravi algust

Märkus: ravitud patsiendid – RA bioloogilise ravi patsiendid, kellel oli vaadeldaval perioodil raviarve; patsiendid – kõik RA bioloogilise ravi patsiendid perioodil. Kuna bioloogilise ravi algusaeg erines patsientide lõikes, jälgiti igal ajahetkel erinevat hulka bioloogilise ravi patsientide

Enne bioloogilist ravi oli ravikuludest suurim osakaal kompleksteenustel, voodipäevadel, uuringutel ja protseduuridel ning laboratoorsetel uuringutel (vt tabel 22).

Kuna bioloogiliste ravimite hind kajastub bioloogilise ravi teenuse hinnas, moodustasid peale bioloogilise ravi algust enamiku eriarstiabi kuludest kulud bioloogilisele ravile.

**Tabel 22.** Eriarstiabi kulud eurodes patsiendi kohta kuus teenuserühmade lõikes enne ja peale bioloogilise ravi algust

	Keskmine ravikulu kuus patsiendi kohta sõltuvana bioloogilise ravi algusest (aastat enne ja pärast ravi algust)						Osakaal ravikuludest %*	
	-3	-2	-1	1	2	3	enne BR	peale BR
Ravimid	0,3	1,4	4,9	958,5	986,2	914,5	3	92
DRG ja kompleksteenused	22,5	20,1	30,8	50,9	26,9	15,0	37	3
Voodipäevad	8,4	5,8	14,5	9,8	6,6	3,6	14	1
Uuringud ja protseduurid	5,4	4,8	9,9	5,6	5,2	6,3	10	1
Laboratoorsed uuringud**	4,6	5,0	10,7	8,6	7,9	8,5	10	1
Ambulatoorsed vastuvõttud	4,5	4,9	5,8	12,5	12,0	10,4	8	1
Operatsiooniaegsed lisavahendid	9,6	1,6	3,1	6,9	2,9	1,3	7	0
Operatsioonid	3,2	2,3	3,5	3,2	1,7	1,2	5	0
Anesteesia	1,4	0,8	1,0	1,1	0,6	0,5	2	0
Taastusravi***	3,4	1,2	2,5	2,0	3,4	2,5	4	0
Transport	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	0	0
Veri ja veretooted	0,0	0,2	0,7	0,1	10,9	7,6	0	1
Kokku	60	46	87	1060	1066	974	100	100

\* osakaalu arvutamisel võeti aluseks 3 aasta keskmised ravikulud enne ja pärast bioloogilise ravi algust

\*\* v.a teenused 7011–7059

\*\*\*lisaks teenused 7011–7059

Eriarstiabi teenused jagati teenuserühmade alusel raviga kaasnevateks teenusteks ja bioloogilise raviga välditavateks teenusteks. Raviga kaasnevad teenused on seotud otseselt HMRiga ja neid teostatakse sõltumata patsiendi haiguse raskusastmest (ambulatoorsed vastuvõttud, ravimikulu ja uuringud, mida tehakse ambulatoorselt või päevaravis). Teise rühma jäid teenused, mis tõenäoliselt sõltuvad patsiendi terviseseisundist (operatsioonid, operatsiooniaegsed lisavahendid, anesteesia,

komplekshinnad, taastusravi, transport, veretooted, voodipäevad ja uuringud, mida teostatakse statsionaarselt) ja mida bioloogilise raviga on võimalik (osaliselt) ära hoida. Enne bioloogilist ravi oli raviga kaasnevate teenuste kulu keskmiselt 24% eriarstiabi kuludest (16 eurot kuus, 95% CI 13–19) ja peale bioloogilise ravi algust 95% (1025 eurot kuus, 95% CI 949–1101) (vt tabel 23). Süмптоomaatilise ravi kulude arvutamisel võeti aluseks nende patsientide andmed, kes bioloogilise ravi katkestasid (n = 18). Peale bioloogilist ravi olid raviga kaasnevad kulud 25 eurot (95% CI 13–36) kuus.

**Tabel 23.** Keskmise eriarstiabi kulu eurodes patsiendi kohta kuus 2014. a hindades (ITK raviandmed, Eesti Haigekassa raviarved, [6])

Eriarstiabi kulude liik	Keskmine kulu kuus (95% CI)
<b>Raviga kaasnevad kulud</b>	
Sünteetiline ravi	16 (13–19)
Bioloogiline ravi (esimesel raviaastal)	1025 (949–1101)
Süмптоomaatiline ravi	25 (13–36)
<b>Raviga ärahoitavad kulud*</b>	
HAQ ≤ 0,49	14
HAQ = 0,5–0,99	31
HAQ = 1–1,49	41
HAQ = 1,5–1,99	50
HAQ = 2–2,49	90
HAQ ≥ 2,5	130

\* mudelis on HAQ skoorist sõltuvad kulud pideva muutujana. Usaldusvahemikke ei saanud arvutada, kuna seost HAQ skoori ja ravikulude vahel kohandati

Et võtta mudelis arvesse kulude (võimalikku) seost terviseseisundiga analüüsiti, kas ja millisel kujul esineb seos bioloogilise raviga välditavate ravikulude ja patsiendi terviseseisundi vahel. Selleks võeti vaatluse alla bioloogilise raviga välditavad teenused (operatsioonid, taastusravi jne) 3 kuud enne bioloogilise ravi algust ja HAQ skoor bioloogilise ravi alguses<sup>1</sup>, eeldades, et kolme kuuga terviseseisund märkimisväärselt ei muutu. Seejärel jagati patsiendid HAQ skoori alusel rühmadesse ja arvutati keskmine ravikulu igas rühmas võrreldes kõigi patsientide keskmise ravikuluga. Näiteks hea terviseseisundiga (HAQ < 0,5) patsientide ravikulud moodustasid kolmandiku keskmisest ravikulust ja halva terviseseisundiga (HAQ ≥ 2,5) patsientide ravikulud olid keskmise ravikuluga võrreldes 2,5 korda

<sup>1</sup> HAQ skoor on raviandmetes mõõdetud peamiselt vaid ravi alguses.

suuremad. Saadud tulemustele tuginedes arvutati keskmine kuine HAQ skoorist sõltuv raviga välditav ravikulu, mis varieerus vahemikus 14–130 eurot kuus (vt tabel 23).

Alates 2015. aastast on bioloogilise ravi rahastamise eeltingimusteks ravi alustamine biosimilariga, mis on tervishoiuteenuste loetelus eraldi koodiga. Kuna ravi biosimilariga on odavam, võeti mudelis arvesse järkjärgulist üleminekut biosimilaridele ja bioloogilise ravi keskmise maksumuse vähenemist (vt ptk 8.1.3).

**Üldarstiabi** kasutust ja kulu hinnati Eesti Haigekassa ambulatoorse abi raviarvete alusel. Keskmiselt (võttes aluseks 3 aasta andmed) külastasid patsiendid enne bioloogilise ravi algust perearsti 3,3 korda aastas, peale bioloogilise ravi algust 3,8 korda aastas ja peale bioloogilise ravi lõppu 5 korda aastas. Perearstiabi teenuse maksumuse hindamiseks võeti aluseks Eesti Haigekassa 2014. aasta aastaraamatus [94] toodud andmed üldarstiabi kulu ja visiitide arvu kohta (vastavalt 82,4 mln eurot ja 5,8 mln visiiti), mille alusel hinnati perearsti visiidi maksumuseks 14 eurot. Eelnevatele arvutustele tuginedes oli üldarstiabi kulu enne bioloogilist ravi 3,8 eurot (95% CI 3,2–4,5), peale bioloogilise ravi algust 4,4 eurot (95% CI 3,6–5,2) ja peale bioloogilise ravi lõppu 5,8 eurot (95% CI 3,3–8,3) kuus.

Stationsaarse ja ambulatoorse ravi kuludele lisandusid **ambulatoorse ravimikasutuse kulud**. Ambulatoorse ravimikasutuse kuluna hinnati kulusid sHMRile ja GKle. Kuna Eesti Haigekassa hüvitab bioloogiliste ravimite kulu eriarstiabi teenusena, siis see kuluartikkel ambulatoorses ravimikasutuses ei kajastunud (võeti arvesse eriarstiabi kulude all). Ka sünteetiline ravi toimub osaliselt päevaravina ja kajastub eriarstiabi teenuste all, kuid osaliselt hüvitatakse ravimid soodusravimitena.

Retseptiravimitena soetatud sünteetiliste ravimite kulu arvutamiseks võeti aluseks bioloogilist ravi saavate patsientide kõik RA koodiga sHMRi ja GK retseptid. Arvestati ainult Eesti Haigekassa hüvitatud ravimi maksumusega. Võttes aluseks kolme aasta keskmised andmed, oli Eesti Haigekassa keskmine kulu patsiendi kohta sünteetilistele ravimitele enne bioloogilise ravi algust 11 eurot (95% CI 3–19), bioloogilise ravi ajal 4 eurot (95% CI 1–6) ja peale bioloogilist ravi 1 euro (95% CI 0–2) kuus.

Kokkuvõtteks, sünteetilise raviga kaasnevad otsesed ravikulud olid sõltuvalt HAQ skoorist vahemikus 45–161 eurot, bioloogilise ravi ravikulud 1047–1163 eurot ja sümptomaatilise ravi ravikulud 46–162 eurot kuus (vt tabel 24).

**Tabel 24.** Keskmised sünteetilise, bioloogilise ja sümptomaatilise ravi kulud eurodes patsiendi kohta kuus 2014. a hindades (ITK raviandmed, Eesti Haigekassa raviarved, retseptid [6, 94])

	Sünteetiline ravi	Bioloogiline ravi	Sümptomaatiline ravi
Eriarstiabi (sõltuvalt HAQ skoorist)*	30–146	1039–1155	39–155
Üldarstiabi	4	4	6
Ambulatoorne ravimikasutus	11	4	1
KOKKU ravikulud (sõltuvalt HAQ skoorist)	45–161	1047–1163	46–162

\*esimesel ravიაastal

### 6.5.7.2. Kaudsed kulud

Kaudsete kuludena arvestati haiguse tõttu töölt kõrvale jäämisega kaasnevat kulu ühiskonnale (nn tootlikkuse kadu). Käesolevas analüüsis arvestati vaid patsiendi tööst kõrvale jäämisega ja ei arvestatud mitteformaalse abiga (patsiendi lähedaste töölt kõrvale jäämisega kaasnev kulu).

Töövõimetuslehtede analüüsist leiti, et keskmiselt puudusid bioloogilise ravi patsiendid haigestumise tõttu töölt 0,6 päeva kuus. Töövõimetuslehed kajastavad siiski vaid lühiajalist töövõimetuslehtedega võtta arvesse pikaajalist töölt kõrvale jäämist (töövõimetusleht, enneaegne pension). Seetõttu kasutati kaudsete kulude arvutamisel Puolakka *et al.* [76] esitatud andmeid RAs tingitud töölt puudunud päevade arvu kohta. Uuringus esitatud andmetele sobitati lineaarne regressioonivõrrand, mille abil hinnati töölt puudunud päevade arvu sõltuvana HAQ skoorist.

Töölt puudunud päevade abil arvutati terviseseisundist sõltuv töövõime ning kaudsed kulud arvutati töövõime kaotuse ja tööjõukulu korrutisena (vt tabel 25). Keskmise tööjõukulu töötaja kohta 2014. aastal oli 1357 eurot kuus [6]. Kaudse kulu arvutamisel arvestati hõivega (2014. aastal töötas keskmiselt 74% 20–64-aastastest) ja kulusid arvestati kuni patsiendi pensionieani (s.o kuni 63. eluaastani).



**Tabel 25.** Kaudsed kulud eurodes patsiendi kohta kuus sõltuvalt patsiendi tervise-  
seisundist [6, 76]

HAQ skoor	Töövõime %	Kaudne kulu kuus (hõivega korrigeeritud)
0	100	0
0–0,49	86	144
0,5–0,99	70	298
1–1,49	55	452
1,5–1,99	40	606
2–2,49	24	760
2,5–3	9	914
3	0	1004

Märkus: tabeli andmed on näitlikustamiseks, mudelis on kulud pideva muutujana

## 7. Kulutõhususe hindamise tulemused

Käesolevas peatükis esitatakse kulutõhususe modelleerimise tulemused. Esmalt kirjeldatakse baasstsenaariumi tulemusi, kus tuuakse välja strateegiatega kaasnevad kulud ja kvaliteetsed eluaastad. Lisaks kirjeldatakse ravi kestust ja tervise seisundi muutumist iga strateegia korral. Seejärel esitatakse tundlikkuse analüüsi tulemused, kus kirjeldatakse olulisemate tegurite mõju täiendkulu tõhususe määrale.

### 7.1. Mudeli hindamise meetodika

Analüüs teostati mikrosimulatsioonina, milles jälgiti haiguse kulgu iga patsiendi kohta eraldi. Simulatsioon viidi läbi 10 000 hüpoteetilisel patsiendil, et vähendada varieeruvust, mis tuleneb iga patsiendi erinevast haiguse kulust (ingl *first-order uncertainty*). Kuna iga simulatsioon annab pisut erinevaid tulemusi, tehti tulemuste varieeruvuse (ingl *second-order uncertainty*) hindamiseks 1000 simulatsiooni. Kulud ja kvaliteetsed eluaastad esitati keskmisena ühe patsiendi kohta ning diskonteeriti 5% aastas.

Baasstsenaariumis kasutati mudeli hindamiseks peatükis 6 kirjeldatud sisendandmeid. Üheparameetrisel tundlikkuse analüüsis testiti, kuidas muutub täiendkulu tõhususe määr, kui üks parameeter analüüsis muutub. Hinnati järgnevate parameetrite erinevust võrreldes baasstsenaariumiga:

- 1) diskonteerimismäär on madalam (3%),
- 2) bioloogilise ravi teenuse maksumus väheneb kiiremini või aeglasemalt,
- 3) patsiendi tervise seisund halveneb bioloogilisel ravil sarnaselt sünteetilise raviga,
- 4) HAQ skoori vähenemine ravi alguses on erinev,
- 5) HAQ skoori ja EQ-5D seos on erinev,
- 6) bioloogilisele ravile eelneva sünteetilise ravi efektiivsus on erinev,
- 7) varase bioloogilise ravi efektiivsus on hilisema raviga võrreldav või suurem,
- 8) patsiendi tervise seisundi ja suremuse seos on erinev.

Stsenaarium 2 kirjeldas olukorda, kus bioloogilise ravi teenuse hind langeb rohkem kui baasstsenaariumis (eelarvemõju analüüsi optimistlik stsenaarium, kus bioloogilise ravi keskmine maksumus kahanes 10 aasta jooksul 52%, vt ptk 8.1.3). Stsenaariumitega 3–8 testiti teaduskirjandusest valitud parameetrite mõju tulemustele, kuna tulemusi võib mõjutada konkreetse allika valik või need ei pruugi

kirjeldada Eesti olustikku. Kokkuvõtte tundlikkuse analüüsis kasutatavatest parameetritest on esitatud tabelis 26.

**Tabel 26.** Sisendparameetrite kirjeldus baasstsenaariumis ja tundlikkuse analüüsis

	Parameetri(te) alumine väärtus tundlikkuse analüüsis	Parameetri(te) väärtus baas- stsenaariumis	Parameetri(te) ülemine väärtus tundlikkuse analüüsis
1. Diskonteerimismäär	3%	5%	–
2. Bioloogilise ravi teenuse maksumuse vähenemine 10 aasta jooksul	18%	35%	52%
3. HAQ skoori kasv aastas bioloogilise ravi ajal	–	0	0,03 [57]
4. HAQ skoori langus ravi alguses sõltuvalt ravivastusest	0,11–0,64 (30% madalam, eeldus)	0,15–0,91	0,20–0,18 (30% kõrgem, eeldus)
5. HAQ skoori seos elukvaliteediga	0,86–0,20 × HAQ [57]	0,87–0,23 × HAQ	0,86–0,33 × HAQ [33]
6. Sünteetilise ravi efektiivsus (hea ja mõõdukas ravivastus) %	6; 23, platseebo efektiivsus [83]	9–20; 27–37	20, 27, kolmikravi efektiivsus [85]
7. Bioloogilise ravi efektiivsuse seos alustamise ajaga (riskimäär)	0,96 (eeldus)	0,98	1 (seos puudub, eeldus)
8. HAQ skoori seos suremusega (riskimäär)	1 (seos puudub, eeldus)	1,33	1,8 [66]

Märkus: „–“, ülemine või alumine väärtus pole võimalik või põhjendatud

## 7.2. Baasstsenaariumi tulemused

Sünteetiline ravi kestis bioloogilise ravi tavapraktika strateegias keskmiselt 3,2 aastat, kolmikravi strateegias 2,2 ja varase(ma) bioloogilise ravi strateegiates keskmiselt 0,9–1,9 aastat (vt tabel 27). Bioloogiline ravi kestis eri strateegiates keskmiselt 15–16 aastat. Tavapraktika strateegias ei jõudnud bioloogilise ravini 2,4% patsientidest.

**Tabel 27.** Ravi keskmine kestus aastates ravistrateegiatega lõikes

Ravistrateegia	Sünteesilise ravi kestus enne bioloogilist ravi	Bioloogilise ravi kestus	Aktiivse ravi kestus kokku
1 (bioloogilise ravi tavapraktika)	3,2	14,9	18,1
2 (bioloogiline ravi peale kolmikravi)	2,2	15,5	17,7
3 (varasem bioloogiline ravi)	1,9	15,7	17,6
4 (varane bioloogiline ravi)	0,9	16,3	17,3

Tabelis 28 on esitatud kohordi keskmine HAQ skoor, mis sõltub ravil olevate ja ravi lõpetanud patsientide osakaalust ja nende HAQ skooridest. Kõikides ravistrateegiates oli kohordi keskmine HAQ skoor ravi alguses sama ning HAQ skoori edasist muutumist mõjutas kaks aspekti. Esiteks, mida varem algas bioloogiline ravi, seda suurem oli esialgne HAQ skoori kahanemine: aasta peale ravi algust oli keskmine HAQ skoor väikseim varase bioloogilise ravi strateegias. Teiseks, mida pikem oli ravistrateegia (s.o mida rohkem toimeaineid), seda kauem olid patsiendid aktiivsel ravil ja seda hiljem hakkas kohordi keskmine HAQ skoor taas suurenema. Viis aastat peale ravi algust valdaval osal patsientidest bioloogilise ravi tavapraktika strateegias bioloogiline ravi veel kestis, kuid varase bioloogilise ravi strateegias oli osal patsientidest aktiivne ravi lõppenud ja nende keskmine HAQ skoor hakkas suurenema. 10, 15 ja 20 aastat pärast ravi algust oli siiski kolmikravi, varase ja varasema bioloogilise ravi strateegiates kohordi keskmine HAQ skoor väikseim. Sünteetilise ravi strateegias oli keskmine HAQ skoori kahanemine ravi alguses väiksem ja skoor kasvas kiiremini.

**Tabel 28.** Kohordi keskmine HAQ skoor ravistrateegia ja ravi kestuse lõikes

Ravistrateegia	Aasta peale ravi algust				
	1	5	10	15	20
1 (bioloogilise ravi tavapraktika)	0,78	0,73	0,77	0,87	0,99
2 (bioloogiline ravi peale kolmikravi)	0,71	0,69	0,75	0,85	0,97
3 (varasem bioloogiline ravi)	0,70	0,68	0,75	0,85	0,97
4 (varane bioloogiline ravi)	0,64	0,65	0,72	0,83	0,94
5 (ainult sünteetiline ravi)	0,83	1,02	1,24	1,39	1,54

Tabelis 29 on toodud kvaliteetsete eluaastate keskmine arv ja strateegiatega kaasnev kulu. Baasstsenaariumis leiti, et bioloogilise ravi strateegiatega kaasnesid

suuremad kulud kui sünteetilise ravi puhul, kuid ka rohkem kvaliteetseid eluaastaid. Sünteetilise raviga kaasnev kulu patsiendi kohta eluea jooksul oli 59 000 eurot, bioloogilist ravi sisaldavate ravistrateegiatega kaasnev kulu 125 000 – 140 000 eurot sõltuvalt bioloogilise ravi alustamise ajast. Ainult sünteetilise raviga elas patsient veel keskmiselt 8 kvaliteetset eluaastat, bioloogilise raviga ligikaudu 10 kvaliteetset eluaastat (tulemuste arvutamisel on kasutatud 5% diskonteerimismäära; diskonteerimata olid tulemused vastavalt 16 ja 20 kvaliteetset eluaastat).

**Tabel 29.** Ravistrateegiatega kaasnevad keskmised kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad patsiendi kohta oodatava eluea jooksul (diskonteeritud 5% aastas)

Ravistrateegia	Kvaliteetsed eluaastad	Kulud
1 (bioloogilise ravi tavapraktika)	9,83	125 058
2 (bioloogiline ravi peale kolmikravi)	9,93	131 211
3 (varasem bioloogiline ravi)	9,96	133 688
4 (varane bioloogiline ravi)	10,06	140 402
5 (ainult sünteetiline ravi)	8,39	59 103

Bioloogilist ravi sisaldavate strateegiatega moodustasid kuludest suurima osa – üle kahe kolmandiku – otsesed raviga kaasnevad kulud (nt teenuse hind, visiidid, uuringud). Sealjuures oli kulu seda suurem, mida varem bioloogiline ravi algas (vt tabel 30). Teise suurema kululiigi moodustasid kaudsed kulud. Patsiendi terviseseisundist sõltuvad kulud (nt operatsioonid) olid väikese osakaaluga, kuna vaatamata sellele, et tegemist on kallite teenustega, osutatakse neid harva ja seetõttu on kulu patsiendi kohta väike (vt ka ptk 5.3). Nii terviseseisundist sõltuvad kulud kui ka kaudsed kulud olid seda väiksemad, mida varem bioloogilise raviga alustati, kuna patsiendi terviseseisund oli nendes strateegiates keskmiselt parem.

**Tabel 30.** Ravistrateegiatega kaasnevate kulude jaotus patsiendi kohta oodatava eluea jooksul (diskonteeritud 5% aastas)

Ravistrateegia	Kulud euro			Osakaal kogukuludest %		
	Raviga kaasnevad kulud	HAQ skoorist sõltuvad kulud	Kaudsed kulud	Raviga kaasnevad kulud	HAQ skoorist sõltuvad kulud	Kaudsed kulud
1 (bioloogilise ravi tavapraktika)	84 190	6 066	34 802	67	5	28
2 (bioloogiline ravi peale kolmikravi)	91 568	5 953	33 689	70	5	26

Ravistrateegia	Kulud euro			Osakaal kogukuludest %		
	Raviga kaasnevad kulud	HAQ skoorist sõltuvad kulud	Kaudsed kulud	Raviga kaasnevad kulud	HAQ skoorist sõltuvad kulud	Kaudsed kulud
3 (varasem bioloogiline ravi)	94 395	5 917	33 376	71	4	25
4 (varane bioloogiline ravi)	102 331	5 811	32 260	73	4	23
5 (ainult sünteetiline ravi)	5 419	7 876	45 808	9	13	78

Bioloogilise ravi tavapraktika oli sünteetilisest ravist 66 000 eurot kallim, kuid raviga võideti 1,4 QALYt (vt tabel 31). ICER oli 46 000 eurot võidetud QALY kohta. Võrreldes tavapraktikaga kaasnes kolmikravi sisaldava strateegiaga täiendav kulu 6 000 ja varase(ma) bioloogilise ravi strateegiatega 9 000 – 15 000 eurot patsiendi kohta eluea jooksul; raviga võideti 0,1–0,2 QALYt. ICER oli vahemikus 63 000 – 67 000 eurot võidetud QALY kohta.

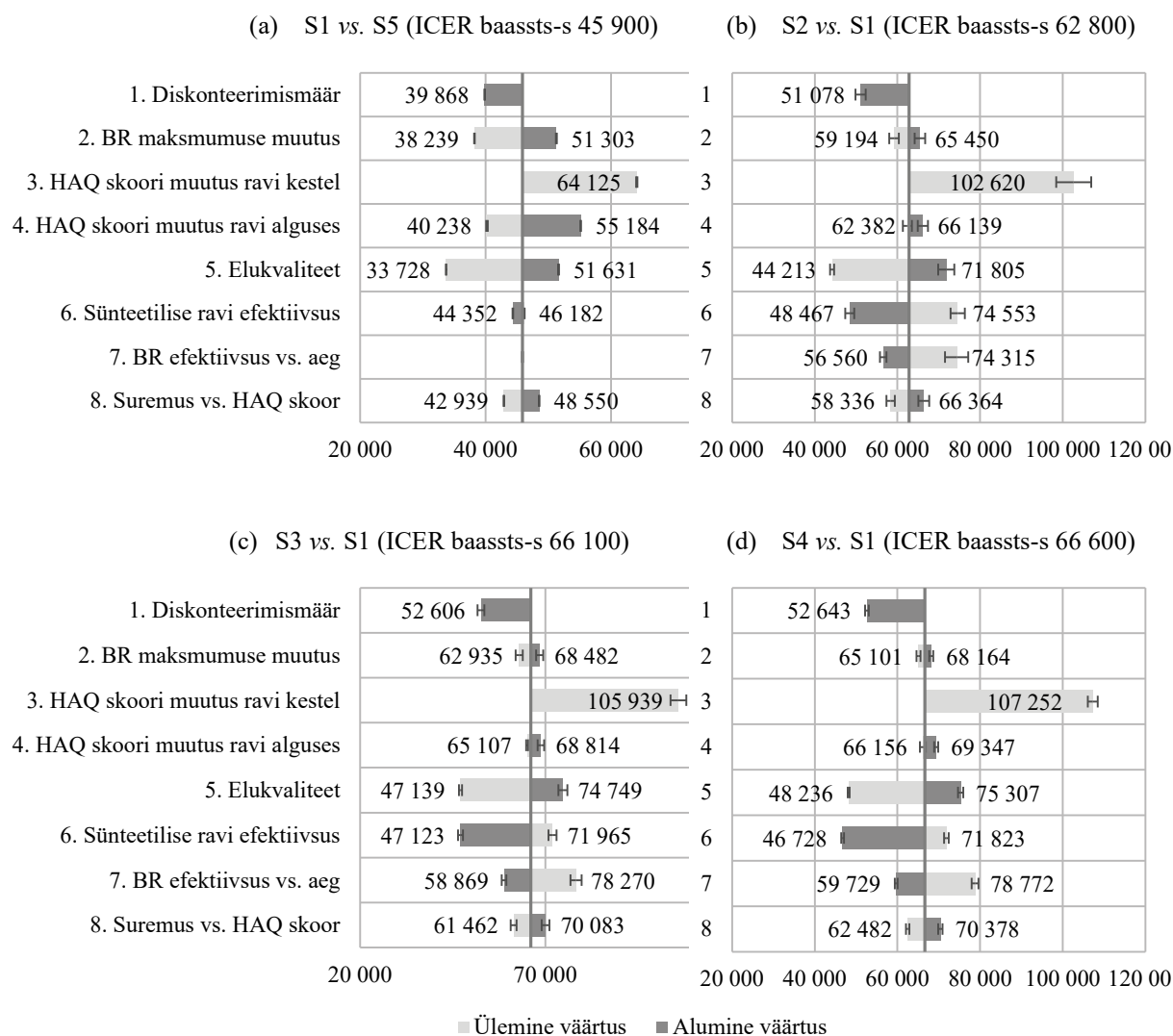
**Tabel 31.** Strateegiate keskmine täiendav kulu eurodes, võit kvaliteetsetes eluaastates ja ICER

Ravistrateegiate võrdlus	Võidetud kvaliteetsed eluaastad	Täiendav kulu	ICER (95% CI*)
<b>Võrdlus sünteetilise raviga (S5)</b>			
1 (tavapraktika) vs. 5	1,44	65 955	45 873 (45 836 – 45 910)
<b>Võrdlus tavapraktikaga (S1)</b>			
2 (bioloogiline ravi peale kolmikravi) vs. 1	0,10	6 153	62 800 (61 857 – 63 742)
3 (varasem bioloogiline ravi) vs. 1	0,13	8 630	66 120 (65 478 – 66 762)
4 (varane bioloogiline ravi) vs. 1	0,23	15 344	66 618 (66 288 – 66 949)

\* usaldusvahemik kirjeldab siin hindamiseetodist (s.o 1000 simulatsioonist) tulenevat varieerumist; tegemist ei ole tõenäosusliku tundlikkuse analüüsiga (ingl *probabilistic sensitivity analysis*), mis kirjeldab ka sisendandmete ebakindlusest tulenevat varieeruvust

### 7.3. Üheparameetriline tundlikkuse analüüs

Üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis võeti vaatluse alla sisendandmete mõju täiendkulu tõhususe määrale (vt stsenaariume ptk-s 7.1). Tundlikkuse analüüs tehti väiksema arvutuskoormuse eesmärgil 500 valimil, igas 10 000 patsienti (baasstsenaariumis oli 1000 valimit). Analüüsi tulemused on esitatud joonisel 11. Joonisel on esitatud tundlikkuse analüüsis arvatud ICERid ja 95% usaldusvahemikud. Vertikaalteljena on esitatud baasstsenaariumis arvatud ICERid.



**Joonis 11.** Üheparameetrilise tundlikkuse analüüsi tulemused: ICER ja 95% usaldusvahemik stsenaariumite lõikes

Märkus: S1 – tavapraktika, S2 – bioloogiline ravi peale kolmikravi, S3 – varasem bioloogiline ravi, S4 – varane bioloogiline ravi, S5 – ainult sünteetiline ravi. Alumine ja ülemine väärtus – parameetri väikseim ja suurim väärtus tundlikkuse analüüsis. Igal joonisel tähistab vertikaaltelje lõikepunkt horisontaalteljega baasstsenaariumi ICERit

Bioloogilise ja sünteetilise ravi võrdluse puhul varieerus ICER tundlikkuse analüüsis vahemikus 47 000 – 106 000 eurot võidetud QALY kohta. Võrreldes sünteetilise raviga mõjutab bioloogilise ravi kulutõhusust kõige rohkem HAQ skoori muutus bioloogilise ravi ajal. See oli oodatav tulemus, kuna HAQ skoor oli mudelis seotud elukvaliteedi, kulude ja suremusega. Kui HAQ skoor muutuks bioloogilisel ravil sarnaselt sünteetilise raviga, tähendaks see bioloogilise ravi väiksemat efektiivsust ja ICER oleks oluliselt suurem (64 000 eurot võidetud QALY kohta). Madalama diskonteerimismäära korral ja juhul, kui bioloogilise ravi maksumus väheneks kiiremini, HAQ skoor väheneks ravi alguses rohkem ja HAQ skoor mõjutaks elukvaliteeti suuremal määral kui baasstsenaariumis, oleks ICER väiksem (34 000 – 40 000 eurot QALY kohta). Juhul kui HAQ skoor kahaneks ravi alguses vähem, bioloogilise ravi maksumus kahaneks vähem ja HAQ skoor mõjutaks elukvaliteeti vähemal määral kui baasstsenaariumis, oleks ICER suurem (51 000 – 55 000 eurot QALY kohta). Muutus sünteetilise ravi efektiivsuses enne bioloogilist ravi ja HAQ skoori mõjus suremusele ICERit märkimisväärselt ei mõjutanud.

Bioloogilise ravi varasema alustamise strateegia ja tavapraktika võrdluse puhul varieerus ICER tundlikkuse analüüsis rohkem (kolmikravi strateegias vahemikus 44 000 – 103 000 eurot ning varase ja varasema bioloogilise ravi strateegias vahemikus 47 000 – 107 000 eurot võidetud QALY kohta). Ka bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust mõjutab võrreldes tavapraktikaga kõige rohkem HAQ skoori muutus bioloogilise ravi ajal. ICER oli sõltuvalt strateegiast 103 000 – 107 000 eurot QALY kohta. Teised olulisemad mõjutajad olid diskonteerimismäär, HAQ skoori ja elukvaliteedi seos, bioloogilise ravi varasema alustamise efektiivsus ja sünteetilise ravi efektiivsus enne bioloogilist ravi. Muutus HAQ skoori vähenemise määras ravi alguses ja HAQ skoori mõjus suremusele kulutõhusust oluliselt ei mõjutanud. Samuti ei mõjutanud varasema bioloogilise ravi kulutõhusust bioloogilise ravi maksumuse kiirem vähenemine. Selle põhjuseks on asjaolu, et maksumuse vähenemine mõjutab mõlemat strateegiat ja aeg, mille võrra bioloogiline ravi algas varase bioloogilise ravi strateegiates varem, oli eluea kontekstis lühike.

## 7.4. Kokkuvõte

Bioloogilise ravi kulutõhususe hindamisel selgus, et võrreldes sünteetilise raviga võidab patsient bioloogilise ravi tavapraktikaga eluea jooksul keskmiselt 1,4 kvaliteetset eluaastat, elades 8,4 kvaliteetse eluaasta asemel 9,8 (diskonteeritud 5% aastas). Tulemus on võrreldav teaduskirjanduse andmetega. Patsiendi eluaegsed ravikulud on bioloogilise ravi tavapraktika korral keskmiselt 125 000 eurot, millest



kaks kolmandikku moodustab otsene raviga kaasnev kulu. Võrreldes ainult sünteetilise raviga, hoiti bioloogilise raviga kokku haiguse raskusastmest sõltuvates kuludes (nt operatsioonid) ja töövõime kaotusest tingitud kuludes. Bioloogilise ravi suurema maksumuse tõttu ei tasakaalustanud kokkuhoid ravikulusid ja täiendav kulu ühe võidetud QALY kohta oli keskmiselt 46 000 eurot. Arvestades maksevalmiduse ülempiiriks 46 000 eurot QALY kohta [7], on RA bioloogiline ravi võrreldes sünteetilise raviga kulutõhususe piiril. Tulemust mõjutas enim tervise seisundi muutus bioloogilise ravi ajal. Juhul, kui hindamisel kasutada madalamat diskonteerimismäära ja kui bioloogilise ravi maksumus väheneks baasstsenaariumis prognoositust kiiremini (52% 10 aasta jooksul 35% asemel), oleks ravi kulutõhus (ICER 38 000 – 40 000 eurot võidetud QALY kohta).

Võrreldes Eesti bioloogilise ravi praeguse tavapraktikaga saavutataks bioloogilise ravi varasema alustamisega eeskätt kiirem tervisega seotud elukvaliteedi paranemine ravi alguses. Samas oleks varasema bioloogilise ravi alustamise korral võidetud tervisetulem eluea jooksul väike (0,1–0,2 QALY). Täiendkulu tõhususe määr oleks suhteliselt suur: sünteetilisele kolmikravile järgneva bioloogilise ravi korral oleks ICER 63 000 eurot, 1–2 sHMRile järgneva bioloogilise ravi korral isegi pisut suurem, 66 000 – 67 000 eurot võidetud QALY kohta. Alternatiivsetest bioloogilise ravi strateegiatest on võrreldes tavapraktikaga kulutõhusaim kolmikravile järgnev bioloogiline ravi. See tuleneb asjaolust, et kolmikravi on võrreldes tavaliise sHMRi kombinatsioonraviga (2 sHMRi kombineerimine) efektiivsem. Strateegia ei eelda ka muutusi Eesti Haigekassa bioloogilise ravi rahastamise tingimustes.

Ka mudeli sisendparameetrite varieeruvuse mõju hindamisel ei osutunud alternatiivsed bioloogilise ravi strateegiad kulutõhusaks, ka mitte madalama diskonteerimismäära ega ravi maksumuse kiirema vähenemise korral. Tundlikkuse analüüsis varieerus ICER vahemikus 44 000 – 107 000 eurot. Analoogselt bioloogilise ravi tavapraktikaga mõjutas tulemusi kõige rohkem terviseseisundi muutus bioloogilisel ravil. Bioloogilise ravi maksumuse prognoositust kiirem vähenemine ICERit märkimisväärselt ei mõjutanud. Varasem bioloogilise raviga alustamine võimaldab terviseseisundi halvenemist pidurdada, kuid bioloogilist ravi võivad saada patsiendid, kelle haigus oleks kontrollitav ka sHMRiga. Peab arvestama, et tõendus bioloogilise ravi varasema alustamise pikaajalise efektiivsuse kohta on seni piiratud. Juhul kui bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasneks haiguse pidurdumise asemel selle väljaravimine ja seeläbi ravimivaba elu, suureneks patsiendi elukvaliteet, väheneksid otsesed ja kaudsed kulud ning seeläbi kasvaks strateegia kulutõhusus.

Uuringu tulemuste hindamisel peab arvestama piirangutega. Bioloogilise ravi kulutõhususe hindamisel kasutati ITK patsientide raviandmeid ehk tegelikku ravi-

praktikat peegeldavaid andmeid. Kuna need andmed olid HAQ skoori muutumise jälgimiseks ebapiisavad ja andmed sünteetilise ravi efektiivsuse hindamiseks puudusid, kasutati antud sisenditeks teaduskirjanduse andmeid. Kuna teaduskirjanduse andmete Eesti oludele üldistatavus on piiratud, hinnati väärtuste varieerumise mõju tundlikkuse analüüsis. Andmed bioloogilise ravi efektiivsuse kohta põhinesid ühe haigla näitel, mistõttu on võimalik, et andmed ei kajasta kõigi RA bioloogilist ravi pakkuvate tervishoiuasutuste ravitulemusi. Samas moodustab ITK valim olulise osa RA bioloogilise ravi patsientide populatsioonist Eestis (44% bioloogilise ravi teenuse mahust).

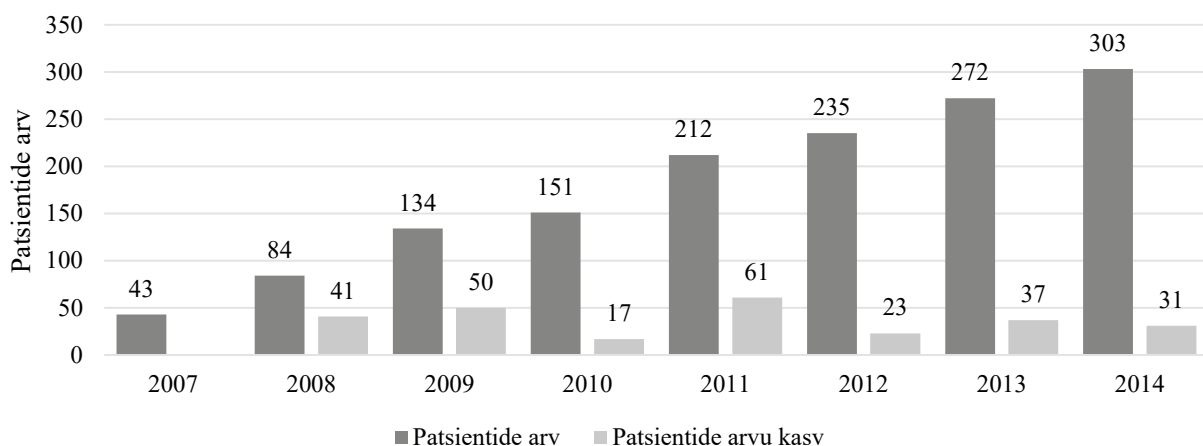
## 8. Eelarve mõju analüüs

Käesolevas peatükis hinnatakse bioloogilise ravi eri strateegiatega kaasnevat kulu Eesti Haigekassa eelarvele aastatel 2016–2026. Vaatluse alla võetakse RA bioloogilise ravi patsientide sünteetilise ja bioloogilise ravi kulud ning haigusest tingitud ravikulud (edaspidi kulud RA bioloogilisele ravile). Bioloogilise ravi maksumuse muutumist ja selle mõju eelarvele hinnatakse kahes stsenaariumis. Peatüki alguses kirjeldatakse analüüsi eeldusi, sisendandmeid ja eelarve mõju mudelit, peatüki teises pooles esitatakse analüüsi tulemused.

### 8.1. Analüüsi meetodika

#### 8.1.1. Analüüsi sihtrühm

RA bioloogilist ravi saavate patsientide arv Eestis leiti raviarvetest. RA bioloogilise ravi patsientidena käsitleti isikuid, kellel oli raviarve, millel oli teenus koodiga 331R („Bioloogiline ravi bHMR-alfa inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur“) või 342R („Bioloogiline haigust modifitseeriv ravi bHMR alfa-, IL1-, IL6- inhibiitori, kostimulatsiooni blokaatori või B-rakke mõjutava ravimiga reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“; hinnakirjas alates 2011. aastast) ja RA diagnoos (põhi- või kaasuva diagnoosina). 2014. aastal oli selliseid patsiente 303, patsientide arv kasvas keskmiselt 37 võrra aastas (vt joonis 12).



**Joonis 12.** RA bioloogilise ravi teenuse saajate arv ja selle kasv (Eesti Haigekassa raviarved)

Ekspert hinnangu kohaselt vajab Eestis bioloogilist ravi 15–20% RA patsientidest. Arvestades RA levimust täisealises elanikkonnas [1], on ravi vajavate patsientide arv vahemikus 600–900.

### 8.1.2. Bioloogilise ravi teenuse hind

Kuni 2015. aastani kasutati RA bioloogilises ravis valdavalt originaalravimeid, 2014. a lõpu seisuga sai ravi biosimilariga vaid 3% patsientidest (vt ptk 5.1.4). 2016. aasta jaanuari lõpu seisuga oli Euroopa Ravimiameti (European Medicines Agency) loa saanud kolm RA raviks ette nähtud biosimilari: INFil põhinevad Remsima ja Inflectra ning ETA1 põhinev Benepali) [95].

Seni püsis bioloogilise ravi teenuse hind tervishoiuteenuste hinnakirjas praktiliselt muutumatuna. Näiteks oli teenuse 342R piirhind 2011. aastal 1104 eurot ja 2015. aastal 1091 eurot. 2015. aasta algusest kehtima hakanud tervishoiuteenuste loetelus on uue teenusena ravi infliksimabiga ja nõue ravi alustamise kohta selle teenusega. Kuigi infliksimabi ravi võib osutada nii originaalravimi kui ka biosimilariga, on teenuse hind kujundatud biosimilari hinda arvestades. Teenuse 390R puhul on kulu patsiendi kohta aastas 33% väiksem kui teenuse 342R puhul (vt tabel 32).

**Tabel 32.** Bioloogilise ravi teenuste piirhinnad ja kulu patsiendi kohta aastas

Teenuse kood	Teenuse nimi	Teenuse piirhind	Teenuse maksimaalne hulk aastas	Kulu patsiendi kohta aastas
342R	Bioloogiline haigust modifitseeriv ravi bHMR alfa-, IL1-, IL6- inhibiitori, kostimulatsiooni blokaatori või B-rakke mõjutava ravimiga reumatoidartriidi, /.../ korral, 4-nädalane ravikuur	1091,1	13	14 184
390R	Bioloogiline ravi infliksimabiga reumatoidartriidi, /.../ korral, 1 manustamiskord	1350,5	6-8	9454*

\* Kulu on arvatud 7 kasutuskorra kohta

Eelarve analüüsis eeldati, et teenuse 342R osutamine kirjeldab originaalravimite kulu ja teenuse 390R osutamine biosimilaride kulu. Eeldati, et kui tervishoiuteenuste loetellu lisatakse teenus etanertsepti biosimilari ravi kohta, on kulu patsiendi kohta aastas sarnases suurusjärgus teenusega 390R.

### 8.1.3. Stsenaariumid

Eelarve analüüsis võeti aluseks kaks stsenaariumit, mis puudutasid bioloogilise ravi teenuse maksumuse muutumist. Bioloogilise ravi teenuse keskmist maksumust mõjutavad kulu originaalravimitele ja biosimilaridele ning teenuste osakaal üksteise suhtes. Võttes arvesse muutusi ravi rahastamise tingimustes ja uute biosimilaride müügile tulekut, prognoositi, et biosimilaride kasutus suureneb. Samuti eeldati, et originaalravimite hinnad hakkavad langema. Eelnevast tulenevalt võeti vaatluse alla kaks stsenaariumi (vt tabel 33):

- 1) Baasstsenaariumis kasvab biosimilaride osakaal bioloogilises ravis mõõdukalt ja jõuab 2026. aastaks 64%-ni. Kulu patsiendi kohta väheneb lähiperioodil originaalravimite kasutamisel 4–7% ja biosimilaride kasutamisel 5–10%. Uute patsientide arv aastas kasvab 45-le.
- 2) Optimistlikus stsenaariumis eeldati, et biosimilare tuleb turule rohkem, mistõttu biosimilaride osakaal kasvab kiiremini, jõudes 2026. aastaks 80%-ni. Biosimilaride osakaalu kiirem kasv võib ilmneda ka juhul, kui ravi hilisemas faasis (mitte ainult ravi alguses) kasutatavaid originaalravimeid hakatakse asendada biosimilaridega. Kulu patsiendi kohta väheneb lähiperioodil rohkem kui baasstsenaariumis, originaalravimite kasutamisel 9–13% ja biosimilaride kasutamisel 10–15%. Uute patsientide arv aastas kasvab 55-le.

Biosimilaride turuosa arvutamisel eeldati, et esmavaliku ravimina kasutatakse biosimilari ja edaspidises ravis asendatakse originaalravimeid vaid sama toimeaine biosimilariga. Mõlemas stsenaariumis eeldati, et bioloogilise ravi maksumuse vähenemisest säästetav raha suunatakse RA bioloogilisse ravisse. See võimaldab igal aastal alustada suurema arvu patsientide raviga, kuna RA bioloogilist ravi vajavate patsientide miinimum (600) pole veel saavutatud.

**Tabel 33.** Eelarve mõju analüüsi eeldused stsenaariumite lõikes

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Baasstsenaarium</b>											
Biosimilari turuosa %	10**	16	22	28	34	40	46	51	56	60	64
Originaalravimite kulu muutus patsiendi kohta %	0*	-4	-7	-4	-4	0	0	0	0	0	0
Biosimilaride kulu muutus patsiendi kohta %	0*	-5	-10	-5	-5	0	0	0	0	0	0
Uusi patsiente	37	45	50	45	45	45	45	45	45	45	45

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Optimistlik stsenaarium</b>											
Biosimilari turuosa %	14**	24	34	44	52	60	66	72	76	80	80
Originaalravimite kulu muutus patsiendi kohta %	0*	-9	-13	-9	-9	0	0	0	0	0	0
Biosimilaride kulu muutus patsiendi kohta %	0*	-10	-15	-10	-10	0	0	0	0	0	0
Uusi patsiente	37	55	60	55	55	55	55	55	55	55	55

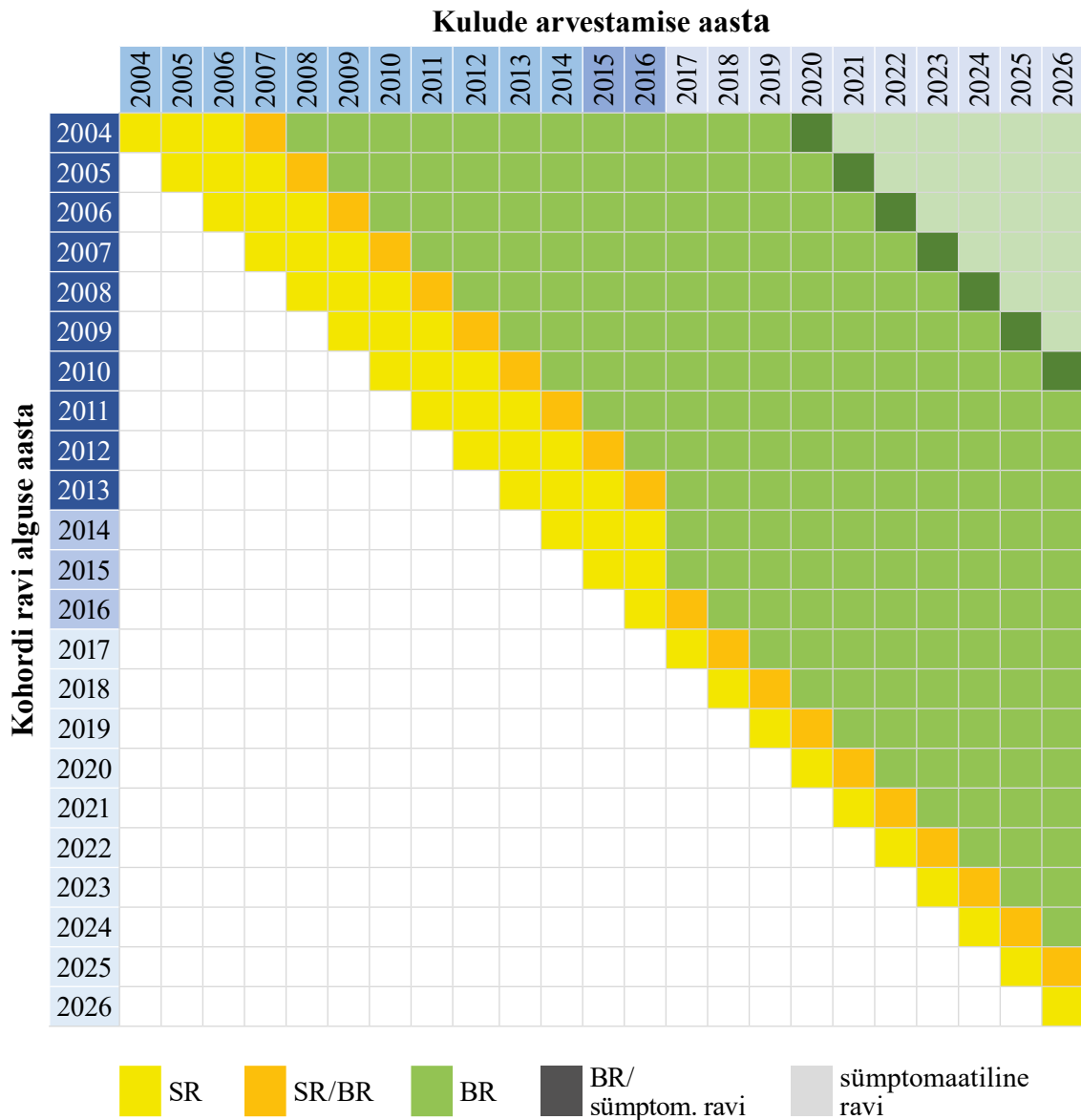
\* tegelikud andmed, ülejäänud kirjeldavad prognoosi

\*\* tegelik turuosa 2015. aastal 4,2%

#### 8.1.4. Eelarve mõju analüüsi meetoodika ja sisendandmed

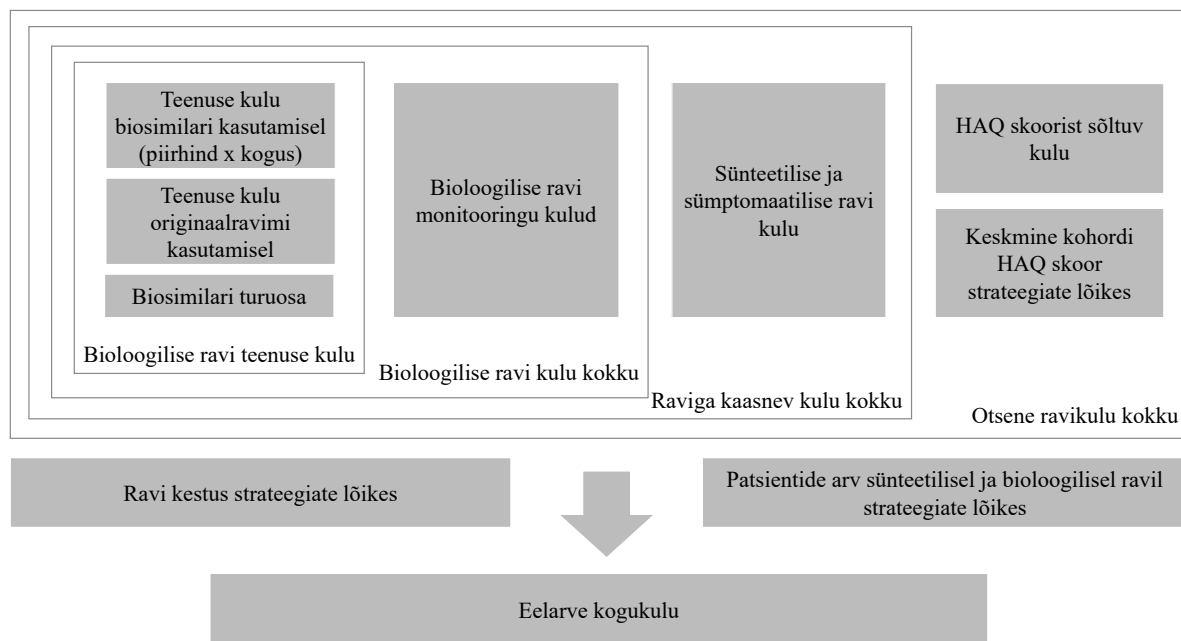
Sarnaselt kulutõhususe mudeliga võeti eelarvemõju analüüsi mudelis vaatluse alla kogu ravistrateegia, st ravi alates sünteetilisest ravist. Analüüsis jälgiti igal aastal ravi alustavat patsientide kohorti ravi algusest ravi lõpuni, võttes arvesse keskmist ravi kestust. Seega arvestati kulude arvutamisel, et igal aastal on vaatluse all mitu kohorti, kes on ravi erinevates faasides. Analüüsis eeldati, et muutused bioloogilisele ravile eelneva sünteetilise ravi reeglites toimuvad 2017. aastal ja kuni 2016. aastani toimub ravi bioloogilise ravi tavapraktika kohaselt. Analüüsis simuleeriti ravi reeglite muutuse mõju eri patsientide ravile (patsiendid, kes on reeglite muutmise hetkel bioloogilisel ravil või sünteetilisel ravil, uued patsiendid) ja seeläbi ka ravikuludele.

Joonisel 13 on esitatud eelarve analüüsi mudel varasema bioloogilise ravi (bioloogiline ravi peale 2 sHMRi) strateegia korral. Kuni 2017. aastani alustati bioloogilist ravi tavapäraselt (st peale keskmiselt 3,2 aastat kestnud sünteetilist ravi), seejärel alustati bioloogilise raviga varem (peale keskmiselt 1,9 aastat kestnud sünteetilist ravi). Reeglite muutmise ei puudutanud patsiente, kelle sünteetiline ravi algas 2004.–2013. aastal, sest nemad olid 2017. aastaks bioloogilisel ravil. Patsiendid, kelle sünteetiline ravi algas 2014.–2016. aastal, olid 2017. aastal sünteetilisel ravil ja seega mõjutas reeglite muutmise nende ravi kestust. Need patsiendid liikusid kohe või aasta jooksul bioloogilisele ravile sõltuvalt sellest, kui kaua nende sünteetiline ravi oli kestnud. 2017. aastast sünteetilist ravi alustavate patsientide bioloogiline ravi algas juba uute reeglite kohaselt.



**Joonis 13.** Eelarve analüüsi mudel: bioloogiline ravi peale 2 sHMRi

Kulude arvutamisel võeti arvesse, milline oli igal aastal ravi maksumus biosimilari ja originaalravimiga ning teenuste omavaheline osakaal, millised olid teised HMRiga seotud kulud, kui palju oli patsiente sünteetilisel ja bioloogilisel ravil ning milline oli nende tervises seisund (vt joonis 14). Analüüsi ei teostatud ainult sHMRil baseeruva ravistrateegia kohta, kuna eeldati, et aktiivse haigusega patsientidel seda ravistrateegiat tegelikult ravipraktikas ei kasutata. Kõrvale jäeti ka kolmikravi sisaldav ravistrateegia, kuna tegemist on tavapraktika erijuhuga, mis ei eelda muutusi bioloogilise ravi rahastamise tingimustes.



**Joonis 14.** Eelarve mõju analüüsi mudeli komponendid

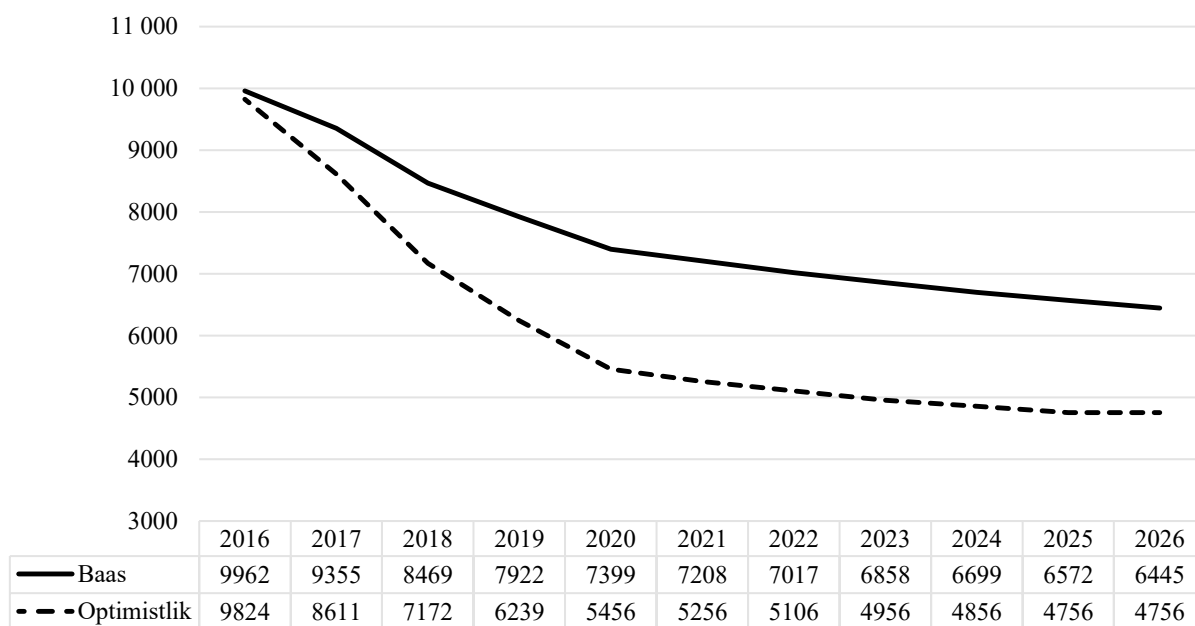
RA bioloogilise ravi otsesed kulud Eesti Haigekassale esitati aastate 2016–2026 kohta. 2016. aasta kulu kirjeldas eelarvet seniste bioloogilise ravi rahastamise reeglite korral. Kulud esitati vastava aasta hindades (eldati inflatsiooni 1% aastas) ja neid ei diskonteeritud. Analüüsis ei arvestatud suremusega, kuna vaatlusalune periood ei olnud pikk.

Eelarve mõju hindamiseks prognoositi järgmised näitajad.

1. Bioloogilise ravi teenuse keskmine maksumus patsiendi kohta (stsenaariumite lõikes)

Bioloogilise ravi teenuse aastane keskmine maksumus arvutati järgmiselt: bioloogilise ravi teenuse maksumus patsiendi kohta biosimilari kasutamisel  $\times$  selle teenuse osakaal bioloogilises ravis + originaalravimite piirhind  $\times$  teenuse osutamise kordade keskmine arv patsiendi kohta  $\times$  originaalravimite osakaal bioloogilises ravis. Prognoos tugines eeldustele biosimilari ja originaalravimite turuosa ning teenuse maksumuse kohta (vt tabel 33). Lisaks eeldati, et teenuse osutamise kordade keskmine arv aastas originaalravimite kasutamisel patsiendi kohta ei muutu (9,4 tk, vt tabel 15) ja et biosimilaride kasutamisel on kulu patsiendi kohta 33% väiksem (vt tabel 32). Originaalravimi piirhind oli 2016. aastal 1091 eurot ning baasstsenaariumis langes see perioodi lõpuks 898 eurole ja optimistlikus stsenaariumis 715 eurole. 2026. aastaks vähenes bioloogilise ravi teenuse keskmine maksumus võrreldes 2016. aastaga baasstsenaariumis 35% ja optimistlikus stsenaariumis 52%.



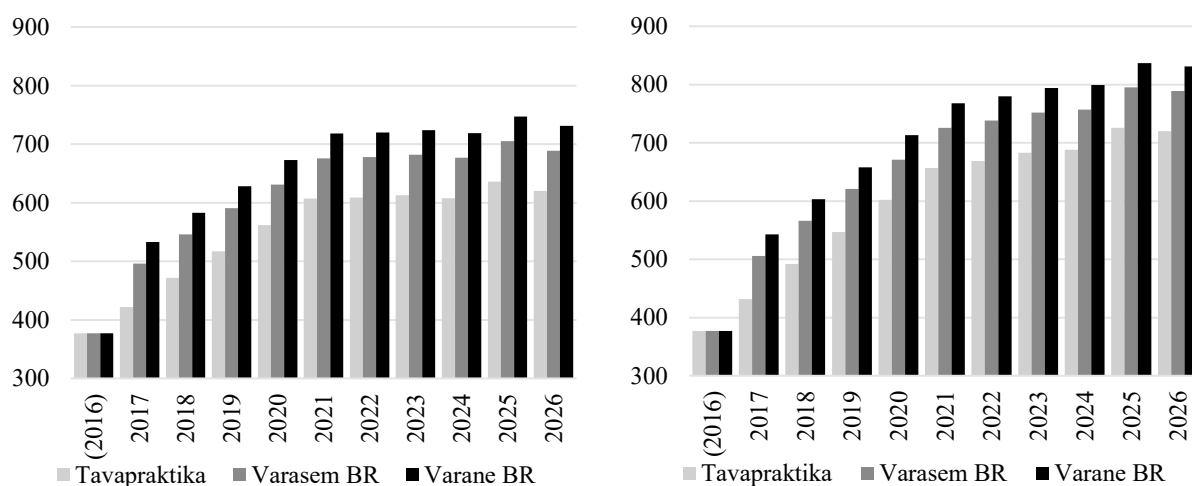


**Joonis 15.** Bioloogilise ravi teenuse keskmine maksumus patsiendi kohta eurodes aastas ja selle prognoos stsenaariumite lõikes

## 2. Patsientide arv raviviiside lõikes (strateegiate ja stsenaariumite lõikes)

Eeldati, et patsiendid, kes olid 2017. aastaks bioloogilisel ravil, jätkasid senise raviga, kuid sünteetilisel ravil olevad patsiendid liikusid varasemast kiiremini bioloogilisele ravile. Uued patsiendid, kes alustasid sünteetilist ravi 2017. aastal või hiljem, alustasid ravi uute reeglite kohaselt vastavalt ravistrateegiale (vt ptk 8.1.4). Võttes arvesse lisaks sünteetilise ja bioloogilise ravi keskmist kestust (vt tabel 27 ptk-s 7.2) ja patsientide arvu kasvu prognoosi, prognoositi patsientide arv raviviiside ja aastate lõikes.

Baasstsenaariumis patsientide koguarv alates 2022. aastast enam märkimisväärselt ei kasvanud, sest osal patsientidest hakkas bioloogiline ravi lõppema (vt joonis 16). Optimistlikus stsenaariumis kasvas patsientide arv keskmiselt rohkem kui ravi lõpetajate arv ja seega kasvas ka patsientide koguarv. Bioloogilise ravi varasema alustamise korral oli bioloogilise ravi patsientide arv suurem kui praeguse ravi-praktika jätkumise korral.



**Joonis 16.** Bioloogilisel ravil olevate patsientide arv aasta lõpu seisuga baasstsenariumis (vasakpoolne graafik) ja optimistlikus stsenaariumis (parempoolne graafik)

Baasstsenariumis jõuti bioloogilise ravi tavapraktika jätkumisel bioloogilist ravi vajavate patsientide miinimumpiirini (600 patsienti) 2021. aastal. Optimistlikus stsenaariumis, kus prognoositi patsientide arvu kiiremat kasvu, toimus see aasta varem. Ka juhul kui bioloogilist ravi alustati varem, kiirenes patsientide ligipääs ravile. Baasstsenariumis sai 2026. aastal bioloogilist ravi bioloogilise ravi tavapraktika, varasema ja varase bioloogilise ravi strateegias vastavalt 620, 690 ja 730 patsienti. Optimistlikus stsenaariumis oli patsientide arv kõigis strateegiates ligikaudu 100 võrra suurem.

### 3. Strateegiaga kaasnevad kogukulud (strateegiate ja stsenaariumite lõikes)

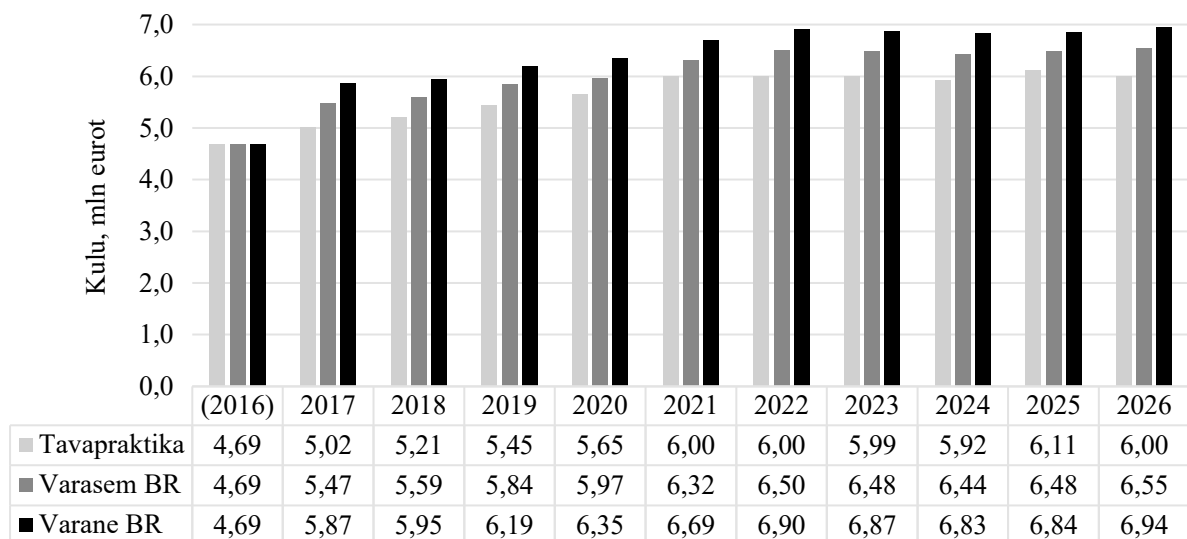
Sünteelilise ja sümptomaatilise ravi kuine kulu saadi kulutõhususe arvutustest (vt tabel 24 ptk-s 6.5.7.1). Eeldati, et muud kulud (s.o muud kui bioloogilise ravi teenus) kasvavad aastas 1%. Võttes arvesse bioloogilise ravi teenuse keskmist maksumust patsiendi kohta, sünteelilise ja sümptomaatilise ravi kulusid, patsientide jagunemist sünteelilise, bioloogilise ja sümptomaatilise ravi vahel ning uute patsientide arvu prognoosi, arvutati ravistrateegiatega kaasnev otsene ravikulu. Terviseseisundist sõltuvate kulude arvutamisel võeti aluseks iga kohordi keskmine HAQ skoor (leiti kulutõhususe mudeli hindamise tulemusena, vt tabel 28) ja kohordi suurus. Kogukulu arvutati otsese ravikulu ja terviseseisundist sõltuva kulu summana.

## 8.2. Eesti Haigekassa kulude prognoos

Käesolevas peatükis esitatakse Eesti Haigekassa RA bioloogilise ravi kulud erinevate ravistrateegiatega lõikes kahe stsenaariumi kohta. Joonistel 17 ja 18 on esitatud RA bioloogilise ravi kulud aastatel 2016–2026 baas- ja optimistlikus stsenaariumis.

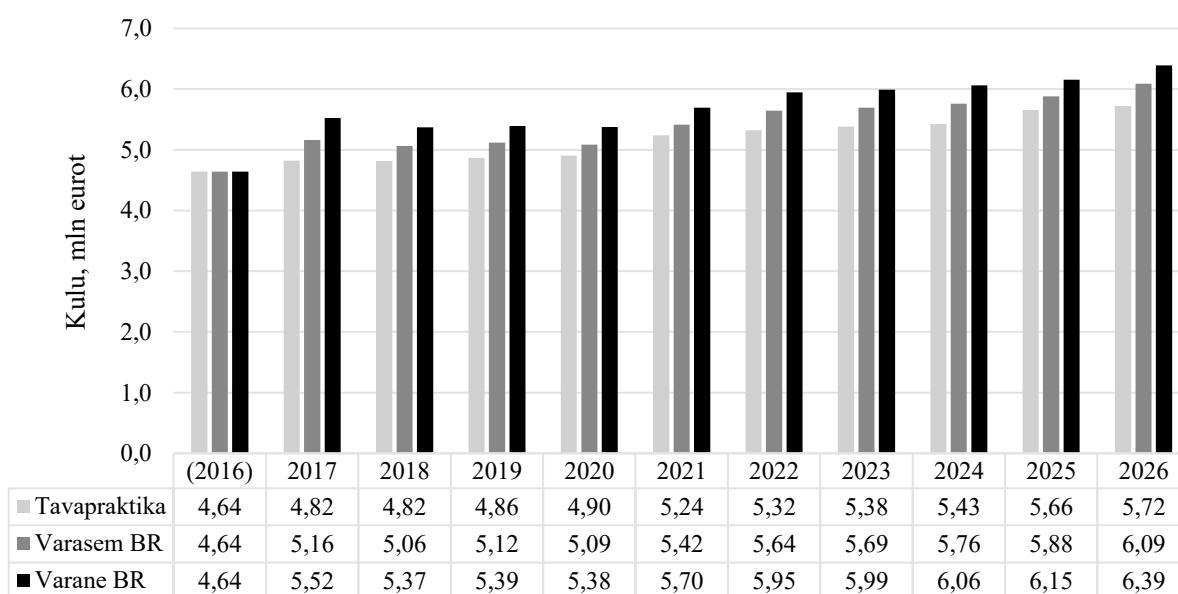
Baasstsenaariumis, kus kulu bioloogilise ravi teenusele kahanes biosimilari osakaalu mõõduka kasvu ja piirhindade mõõduka languse tõttu, olid Eesti Haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile 2016. aastal 4,7 mln eurot. Ravieelarvet mõjutas kaks erisuunalist tegurit: bioloogilise ravi teenuse maksumuse vähenemine vähendas ka eelarvet ja bioloogilise ravi saajate hulga senisest suurem kasv suurendas eelarvet. Bioloogilise ravi tavapraktika jätkumisel kasvasid aastased kulud kuni 2022. aastani, mil bioloogilist ravi saavate patsientide hulk enam ei kasvanud. Analüüsiperioodi lõpus vähenes bioloogilise ravi teenuse maksumus vaid biosimilari osakaalu kasvust tingituna, kuid see muutus oli liiga väike, et kogukulu märkimisväärselt mõjutada. 2026. aastal on Eesti Haigekassa hinnanguline kulu RA bioloogilisele ravile 6,0 mln eurot.

Ka alternatiivsete ravistrateegiatega korral on tendents sarnane: kuna patsientide arv analüüsiperioodi keskel enam ei kasvanud, püsib RA bioloogilise ravi eelarve samal tasemel. Varasema bioloogilise ravi strateegiaga kaasneb bioloogilise ravi tavapraktikaga võrreldes lisakulu 0,3–0,5 mln eurot aastas. Perioodi lõpuks oleks ravieelarve 6,5 mln eurot. Varase bioloogilise ravi strateegiaga kaasneks lisakulu 0,7–0,9 mln eurot aastas ja ravieelarve oleks 2026. aastal 6,9 mln eurot.



**Joonis 17.** Eesti Haigekassa eelarve RA bioloogilisele ravile 10 aasta jooksul ravistrateegiatega lõikes baasstsenaariumis

Optimistlikus stsenaariumis prognoositi bioloogilise ravi teenuse maksumuse suuremat vähenemist, kuid ka bioloogilise ravi saajate hulga suuremat kasvu. Analüüsiperioodi alguses domineeris hinnalanguse efekt ja ravi eelarve püsis samal tasemel vaatamata patsientide arvu kasvule, kuid edaspidi hinnalangus pidurdus ja ravi eelarve hakkas taas kasvama. Bioloogilise ravi tavapraktika korral kasvas ravieelarve 4,6 mln eurolt 2016. aastal 5,7 mln eurole 2026. aastal. Võrreldes tavapraktikaga kaasnes varasema bioloogilise ravi strateegia korral 0,2–0,4 mln eurot lisakulu aastas ja 2026. aastal oli kulu 6,1 mln eurot. Varase bioloogilise ravi strateegiaga kaasnes 0,5–0,7 mln eurot lisakulu aastas ning 2026. aastaks oli kulu 6,4 mln eurot.



**Joonis 18.** Eesti Haigekassa eelarve RA bioloogilisele ravile 10 aasta jooksul ravistrateegiatega lõikes optimistlikus stsenaariumis

Nii kulutõhususe kui ka eelarve analüüsi arvutuste aluseks oli eeldus, et bioloogilist ravi teostatakse kuni nelja toimeainega ja peale ravi ebaõnnestumist nende ravimitega saab patsient sümptomaatilist ravi. Kuna praegu on valdav osa bioloogilise ravi patsiente endiselt ravil, ei ole teada, mis toimuks peale pikaajalist bioloogilist ravi. Seetõttu võeti vaatluse alla ka olukord, kus peale bioloogilise ravi lõppu alustataks alternatiivset, kuid sama efektiivset ja samade kuludega ravi. See tähendaks, et peale bioloogilise ravi lõppu patsiendi ravikulud ei vähene. Juhul kui peale bioloogilist ravi jätkataks sama efektiivse ja sama kalli raviga, oleks Eesti Haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastal bioloogilise ravi tavapraktika korral 7,1–8,3 mln eurot sõltuvalt eeldustest bioloogilise ravi teenuse hinna ja biosimilari osakaalu kohta (vt tabel 34).

**Tabel 34.** Eesti Haigekassa kulud (mln eurot) RA bioloogilisele ravile strateegiate lõikes 2026. aastal juhul, kui nelja bioloogilise ravimi järel jätkab patsient bioloogilise raviga

Ravistrateegia	Baasstsenaarium	Optimistlik stsenaarium
Tavapraktika	7,7	7,1
Varasem bioloogiline ravi	8,0	7,2
Varane bioloogiline ravi	8,3	7,5

### 8.3. Kokkuvõte

Eelarve analüüsis võeti vaatluse alla kaks stsenaariumi, mis keskendusid bioloogilise ravi teenuse maksumuse muutumisele. Bioloogilise ravi teenuse maksumust mõjutasid bioloogilise ravi teenuste (ravi biosimilariga, ravi originaalravimitega) hinna muutus ja teenuste osakaalud üksteise suhtes. Baasstsenaariumis eeldati, et bioloogilise ravi keskmine maksumus patsiendi kohta väheneb analüüsiperioodi jooksul 35% (st mõlema teenuse maksumus väheneb ja biosimilaride osakaal ravis suureneb) ning patsientide arv kasvab aastas 45 võrra.

Eelarve analüüsi tulemusena leiti, et Eesti Haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile kasvasid 4,7 mln eurolt 2016. aastal 6 mln eurole 2026. aastal. Eelarvet mõjutas eelkõige bioloogilise ravi maksumuse vähenemine ja patsientide arvu senisest suurem kasv. Samas ei kasvanud bioloogilise ravi patsientide koguarv piiramatult, kuna osal patsientidest ravi lõppes. Nende tegurite tõttu oli eelarve kasv 10 aasta jooksul mõõdukas. Kui eeldati, et peale nelja bHMRi ebaõnnestumist jätkatakse sarnast ravi, olid kulud tunduvalt suuremad (7,7 mln eurot 2026. aastal).

Kui 2017. aastast otsustatakse bioloogilise ravi rahastamist alustada peale ravi ebaõnnestumist 2 sHMRiga, kasvaks Eesti Haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastaks 6,5 mln eurole ja aastane keskmine lisakulu võrreldes tavapraktika jätkumisega oleks 0,4 mln eurot. Juhul kui bioloogilist ravi rahastatakse juba peale ravi ebaõnnestumist 1 sHMRiga, oleks Eesti Haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastal 6,9 mln eurot. Võrreldes praeguste rahastamistingimustega tooks see kaasa 0,8 mln euro suuruse lisakulu aastas.

Optimistlikus stsenaariumis prognoositi bioloogilise ravi teenuse maksumuse suuremat vähenemist (52% 10 aasta jooksul), mis tingiks patsientide arvu veelgi kiirema kasvu (55 uut patsienti aastas). Suuremast hinnalangusest tulenevalt oli

ravi eelarve väiksem kui baasstsenaariumis isegi vaatamata suuremale patsientide arvule. 2026. aastal oleksid Eesti Haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile 5,7 mln eurot. Varasema bioloogilise ravi alustamise korral oleks aastane lisakulu võrreldes tavapraktika jätkumisega veidi väiksem baasstsenaariumi tulemustest (0,3 ja 0,6 mln eurot vastavalt varasema ja varase bioloogilise ravi strateegia korral).

Mõlema stsenaariumi korral saavutati bioloogilise ravi tavapraktika jätkumisel analüüsiperioodi jooksul bioloogilist ravi vajavate patsientide arvu miinimumpiir. Optimistlikus stsenaariumis saavutati see patsientide arvu kiirema kasvu tõttu varem. Ka juhul kui bioloogilist ravi alustatakse varem, kiireneb patsientide ligipääs ravile ja bioloogilist ravi saavate patsientide arv on suurem kui praeguse ravipraktika jätkumisel.

Eelarve analüüs tugines mitmetele eeldustele. Bioloogilise ravi maksumus biosimilari kasutamisel tugines infliksimabi kuludele (s.o piirhind  $\times$  teenuse osutamise kordade arv aastas). Juhul kui näiteks etanertsepti biosimilari kasutamise aastane kulu on väiksem, on RA ravi kulud väiksemad ja vastupidi. Lisaks võeti eelarve analüüsis aluseks bioloogilise ravi keskmine kestus (15 aastat), mis prognoositi kulutõhususe hindamise mudeliga. Kui tegelikkuses kestab bioloogiline ravi pikemalt, siis patsientide arv analüüsiperioodi kestel ei stabiliseeru ja RA bioloogilise ravi kulud kasvavad.

## 9. Järeldused

Raporti eesmärgiks oli kirjeldada RA haigust modifitseerivate ravimite kasutust Eestis ja hinnata RA bioloogilise ravi kulutõhusust Eesti raviandmete põhjal. Järgnevalt on esitatud raporti peamised järeldused.

1. Vastavalt olemasolevale tõendusele on EULARi ja ACRi ravisoovitustes liigitud intensiivsema baasravi alustamise suunas: ebapiisava ravitulemuse korral soovitatakse sünteetilisi haigust modifitseerivaid ravimeid (sHMR) vahetada või neid eskaleeruvalt kombineerida juba 3 kuu järel ja soositakse bioloogiliste haigust modifitseerivate ravimite (bHMR) varasemat kasutamist suurema riskiga patsientidel. Bioloogilise ravi varasema kasutuse soovitusel tuuakse välja selle suurem efektiivsus remissiooni saavutamisel ja eeldus, et ravi kaugtulemused on paremad. Viimase eelduse kohta puudub siiski piisav tõendus.
2. Bioloogilisele ravile eelnenud sünteetilise ravi tavapraktika hindamisel Eesti andmetel selgus, et 3,2 aasta jooksul kasutati keskmiselt 3,4 sHMRi toimeainet. Ravi esimese sHMRiga (või sHMRide kombinatsiooniga) kestis keskmiselt 0,9 aastat, teisega 0,8 aastat, kolmandaga 0,5 aastat ja neljandaga 1 aasta, kuid ravi kestus võib patsienditi oluliselt erineda. Ravi alustati sagedamini metotreksaadiga ning jätkati sulfasalasiini ja hüdroksüklorokviiniga. Kombinatsioonravi sageduse hindamiseks ja ravimikombinatsioonide kirjeldamiseks puudusid täpsed andmed, kuid eksperthinnangu kohaselt kasutatakse valdavalt kombinatsioonravi.
3. RA bioloogilise ravi tavapraktika hindamisel Eesti andmetel selgus, et enamiku patsientide puhul bioloogiline ravi veel kestis, mistõttu oli raske hinnata ravi lõplikku kestust ja toimeainete arvu ning ravimikasutust bioloogilise ravi lõppemisel. 2014. aasta lõpu seisuga kasutati keskmiselt 1,7 bHMRi toimeainet 3,4 aasta jooksul. Analüüsis eeldati, et patsiendid kasutavad ravi jooksul kokku kuni 4 erinevat bHMRi. See eeldus põhineb Eesti Haigekassa bioloogilise ravi rahastamise tingimustel.
4. Bioloogilise ravi efektiivsuse hindamisel Eesti raviandmetel selgus, et bioloogiline ravi on sünteetilisest ravist efektiivsem. Ida-Tallinna Keskhaigla andmetel saavutas bioloogilise raviga juba 3. ravikuuks hea ravitulemuse (defineeritud EULARi kriteeriumide alusel) 41% ja mõõduka ravitulemuse 48% patsientidest, 6. ravikuuks vastavalt 51% ja 41% patsientidest. Tulemus vastab teaduskirjanduse andmetele: hiljutise metaanalüüsi kohaselt [83] saavutas 6. ravikuuks hea või mõõduka ravitulemuse 62–85% patsientidest sõltuvalt bHMRi toimeainest. Võrdluseks võib välja tuua, et kasutatud teaduskirjanduse andmetel saavutas sünteetilise raviga 6. ravikuuks vähemalt mõõduka ravitulemuse 46–49% patsientidest sõltuvalt sHMRide kombinatsioonist.

5. RA bioloogilise ravi kulutõhususe hindamisel teaduskirjanduse andmetel selgus, et võrreldes sünteetilise raviga võidab RA patsient bioloogilise raviga eluea jooksul 0,1–3,4 kvaliteetset eluaastat (QALY). Kuna kulu ühe võidetud QALY kohta (ICER) varieerus uuringute lõikes palju (vahemikus 3100 – 528 000 eurot), ei saa teaduskirjanduse põhjal anda hinnangut bioloogilise ravi kulutõhususele võrreldes sünteetilise raviga. Valdavas osas uuringutes jäi ICER siiski alla 100 000 euro.

Bioloogilise ravi varasema alustamise kulutõhusust võrreldes ravi hilisema alustamisega on vähe uuritud. Teaduskirjandusest leiti, et bioloogilise ravi varasema alustamisega kaasneb lühiajaliselt väike võit ( $\leq 0,1$  QALY). Pikaajalist mõju on analüüsitud vaid ühes uuringus, mille tulemuste kohaselt varasema bioloogilise raviga ei kaasne eluea jooksul võitu elukvaliteedis.

6. RA bioloogilise ravi tavapraktika kulutõhususe hinnang Eesti andmetel vastas teaduskirjanduse andmetele. Selgus, et võrreldes ainult sünteetilise raviga võidab patsient praeguse bioloogilise raviga eluea jooksul keskmiselt 1,4 QALY (diskonteerituna 5% aastas). Võit kvaliteetsetes eluaastates tuleneb eeskätt patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi paranemisest ravi alguses ja ravi kestel võrreldes sünteetilise raviga. Lisanduv kulu võidetud QALY kohta on võrreldes sünteetilise raviga praegu keskmiselt 46 000 eurot. Bioloogilise ravi maksumuse kiirema vähenemise korral kui baasstsenaariumis (52% 10 aasta jooksul 35% asemel) oleks ICER veelgi madalam – 38 000 eurot.
7. Bioloogilise ravi varasema alustamisega (peale 1–2 sHMRi) kui praeguses Eesti tavapraktikas saavutataks eeskätt kiirem tervisega seotud elukvaliteedi paranemine ravi alguses. Samas oleks saavutatav tervisetulem eluea jooksul väike, keskmiselt 0,1–0,2 QALY patsiendi kohta. Sünteetilise ravi keskmise kestuse lühenemisel 1,7 aastani (2 erinevat sHMRi) võidetaks 0,13 QALY ja lühenemisel 0,9 aastani (1 sHMR) võidetaks 0,23 QALY. Lisanduv kulu võidetud QALY kohta oleks keskmiselt vastavalt 66 000 ja 67 000 eurot. Bioloogilise ravi maksumuse kiirem vähenemine võrreldes baasstsenaariumiga (52% 10 aasta jooksul 35% asemel) ICERit märkimisväärselt ei mõjuta.

Praegu puudub piisav tõendus, kuidas mõjutab varasem bioloogilise ravi algus ravi kestust, st kas varasema alustamisega suudetakse ennetada püsivate tervisekahjustuste teket ja haigus n-ö välja ravida ning seeläbi bioloogiline ravi (varem) lõpetada. Viimasel juhul oleks võimalik saavutada elukvaliteedi püsiv paranemine ja väiksemad bioloogilise ravi kogukulud ning seega veelgi madalam ICER. Piisava tõenduse kogunemisel varasema bioloogilise ravi pikaajalise efektiivsuse kohta on vajalik kulutõhususe korduv hindamine.



8. Intensiivse eskaleeruva kombinatsioonravi kulutõhususe hindamiseks võrreldes bioloogilise ravi praeguse tavapraktikaga Eestis kasutati ravistrateegiat, kus metotreksaatravile järgnes kolmikravi ja seejärel bioloogiline ravi ning kus sünteetiline ravi kestis keskmiselt 2,2 aastat. Selgus, et vaatamata kolmikravi efektiivsusele ja sünteetilise ravi kestuse lühenemisele ravi alguses oleks võidetav tervisetulem väike ja võrreldav varase bioloogilise raviga (võidetaks 0,1 QALY patsiendi kohta). Selle strateegia ICER võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga oleks keskmiselt 63 000 eurot.
9. Tulemustele avaldas kõige suuremat mõju patsiendi terviseseisundi muutus bioloogilise ravi ajal. Baasstsenaariumis eeldati, et patsiendi terviseseisund bioloogilise ravi ajal ei halvene. Kui HAQ skoor muutuks bioloogilisel ravil sarnaselt sünteetilise raviga, väheneks bioloogilise raviga saavutatav võit QALYdes ja ICER oleks oluliselt suurem. Näiteks tavapraktika ICER võrreldes sünteetilise raviga oleks 0,03-se HAQ skoori aastakasvu juures 64 000 eurot.

Kuigi diskonteerimismäära erinevus ei olnud suuremate ICERi mõjutajate seas, on oluline hinnata selle n-ö arvestuslikku mõju tulemustele. Kasutades analüüsis madalamat diskonteerimismäära (3%), olid nii varane bioloogiline ravi kui intensiivne eskaleeruv sünteetiline kombinatsioonravi oluliselt lähemal maksevalmiduse piirile (45 000 eurot võidetud QALY kohta). ICER bioloogilise ravi tavapraktika korral võrreldes sünteetilise raviga oli 40 000 eurot, intensiivse kombinatsioonravi strateegia korral võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga 51 000 eurot ning varase(ma) bioloogilise ravi strateegia korral võrreldes tavapraktikaga 53 000 eurot. Seega oleks ICER madalama diskonteerimismäära korral madalam.

10. Eelarve mõju analüüsil selgus, et biosimilaride kasutuselevõtt langetab järgneva 10 aasta oluliselt bioloogilise ravi teenuse hinnataset. Suunates saavutatud kokkuhoiu uute patsientide ravisse, on võimalik 10 aasta jooksul eelarve moodsa lisakulu juures ravida olulist osa bioloogilist ravi vajavatest RA patsientidest. Eelarvemõju analüüsi baasstsenaariumis eeldati, et bioloogilise ravi keskmine maksumus patsiendi kohta väheneb 10 aasta jooksul 35%, mis võimaldab igal aastal ravi alustavate patsientide arvu suurenemist 37-lt 45-le (kasv 22%). Analüüsi tulemusena leiti, et Eesti Haigekassa kulud RA bioloogilisele ravile kasvavad 10 järgneva aasta jooksul 4,7 mln eurolt 6 mln eurole. Kui 2017. aastast otsustatakse bioloogilise ravi rahastamist alustada juba peale ravi ebaõnnestumist 1 või 2 sHMRiga, kasvab Eesti Haigekassa kulu RA bioloogilisele ravile 2026. aastaks vastavalt 6,9 ja 6,5 mln eurole; võrreldes tavapraktika jätkumisega kaasneks sellega lisakulu vastavalt 0,8 ja 0,4 mln eurot aastas.

Juhul kui bioloogilise ravi keskmine maksumus väheneb baasstsenaariumis prognoositust rohkem (52%) ja uute patsientide arv on suurem, on Eesti Haigekassa eelarve kasv isegi prognoositust väiksem (kulude kasv 10 aasta jooksul 4,6 mln eurolt 5,7 mln eurole). Varasema bioloogilise ravi alustamisega kaasnev lisakulu võrreldes bioloogilise ravi tavapraktikaga oleks sarnases suurusjärgus baasstsenaariumi tulemustega (keskmiselt 0,6 ja 0,3 mln eurot aastas bioloogilise ravi strateegiates vastavalt peale 1 ja 2 sHMRi).

## 10. Soovitused

1. Biosimilaride laialdasem kasutamine RA bioloogilises ravis vähendab teenuse maksumust ja võimaldab seeläbi ravida rohkem patsiente. Eeldusel, et biosimilaride kasutuselevõtuga säästetav raha suunatakse reumatoloogia arengusse, saavutatakse bioloogilist ravi vajavate patsientide arvu miinimumpiir (600 patsienti) juba viie kuni kuue aasta pärast. Uute biosimilaride turule tulekul soovitame need lisada kiirelt tervishoiuteenuste loetellu. Tõendus põhiseks saab biosimilariga asendada ainult sama toimeainega originaalravimit.
2. Varasema bioloogilise ravi alustamise korral võidetud tervisetulem on väike (0,1–0,2 QALY) ja täiendkulu tõhususe määr suhteliselt suur. Samas ei ole kaasnev mõju Eesti Haigekassa eelarvele kriitiline (keskmine lisanduv kulu 0,4–0,8 mln eurot aastas). Seega tuleb tervishoiuteenuste loetelus nõutud sHMRide arvulise piirangu leevendamise otsusel lähtuda EULARi ravijuhistest ja solidaarse tervisekindlustuse võimalustest.
3. Kuna tõendus varase bioloogilise ravi pikaajalise efektiivsuse kohta on praegu ebapiisav, soovitame uue tõenduse ilmnemisel analüüsi korrata.
4. Eesti Reumatoloogia Seltsi Bioloogilise Ravi Registrisse kogutakse andmeid vaid patsientide bioloogilise ravi kohta. Seega puudub praegu ülevaade bioloogilisele ravile eelnevast ravist (milliseid toimeained kasutatakse, kas ja kuidas on need kombineeritud, milline on ravi kestus, millised on efektiivsuse näidikud). RA diagnoosiga haigete ravimikasutuse (sh sHMRid ja bHMRid) ja ravi efektiivsuse jälgimiseks soovitame luua võimaluse vastavate andmete keskseks registreerimiseks. See võimaldaks muuhulgas hõlpsalt kontrollida, kas terviseteenuste loetelus kehtestatud bioloogilise ravi alustamise nõuded on täidetud.

## Kasutatud kirjandus

1. Otsa K, Tammaru M, Vorobjov S, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Estonia: an estimate based on rheumatology patients' database. *Rheumatol Int* 2013;33(4):955–8.
2. Putrik P, Ramiro S, Kvien TK, et al. Variations in criteria regulating treatment with reimbursed biologic DMARDs across European countries. Are differences related to country's wealth? *Ann Rheum Dis* 2014;73(11):2010–21.
3. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. VV määrus, 27.12.2013 nr 188. RT I, 29.12.2013, 57.
4. Liiv K, Otsa K, Kiivet R-A. Reumatoidartriidi bioloogilise ravi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes sünteetiliste ravimitega. Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH10. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2012.
5. Eesti Pank. Euro päevakursid. (<https://www.eestipank.ee/valuutakursid>).
6. Statistikaamet. Statistika andmebaas. (<http://pub.stat.ee/px-web.2001/dialog/statfile2.asp>).
7. Marseille E, Larson B, Kazi, DS, et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ* 2015;93:118–124. (<http://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/14-138206.pdf>).
8. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205–19.
9. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2016;68(1):1–25.
10. Peets T. Reumatoidartriidi ravijuhend Eestis. Tallinn: Lege Artis; 2003.
11. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492–509.
12. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res* 2012;64(5):625–39.
13. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. (<http://pxweb.tai.ee/esf/pxweb2008/dialog/statfile2.asp>).
14. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):870–8.
15. Wells G, Becker JC, Teng J, et al. Validation of the 28-joint Disease Activity Score (DAS28) and European League Against Rheumatism response criteria based on C-reactive protein against disease progression in patients with rheumatoid arthritis, and comparison with the DAS28 based on erythrocyte sedimentation rate. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):954–60.

16. Fransen J, van Riel PL. The disease activity score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(suppl 39):93–9.
17. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727–35.
18. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137–45.
19. Gaujoux-Viala C, Nam J, Ramiro S, et al. Efficacy of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids and tofacitinib: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):510–5.
20. O’Dell JR, Leff R, Paulsen G, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination of the three medications: results of a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(5):1164–70.
21. de Jong PHP, Hazes JMW, van Zeben D, et al. Treatment decisions and related costs differ significantly depending on the choice of a disease activity index in RA, according to 1987 and 2010 classification criteria. *Rheumatology* 2012;51(7):1269–77.
22. Moreland LW, O’Dell JR, Paulus HE, et al. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012;64(9):2824–35.
23. Fleischmann R, Kavanaugh A, Smolen J. Methodological aspects and the interpretation of clinical trial data: Lessons from the TEAR trial. *Rheumatology* 2013;52(3):409–10.
24. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):516–28.
25. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological dmards: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):529–35.
26. Jamal S, Patra K, Keystone EC. Adalimumab response in patients with early versus established rheumatoid arthritis: DE019 randomized controlled trial subanalysis. *Clin Rheumatol* 2009;28(4):413–9.
27. van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YPM, et al. Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1153–8.
28. Nagy G, van Vollenhoven RF. Sustained biologic-free and drug-free remission in rheumatoid arthritis, where are we now? *Arthritis Res Ther* 2015;17:181.
29. van Haalen HGM, Severens JL, Tran-Duy A, et al. How to select the right cost-effectiveness model? : a systematic review and stepwise approach for selecting a transferable health

- economic evaluation model for rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2014;32(5):429–42.
30. Kobelt G. Health economic issues in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(6):415–25.
  31. Marra CA, Bansback N, Anis AH, et al. Introduction to economic modeling for clinical rheumatologists: application to biologic agents in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2011;30(suppl 1):9–18.
  32. Madan J, Ades AE, Welton NJ. An overview of models used in economic analyses of biologic therapies for arthritis – from current diversity to future consensus. *Rheumatology* 2011;50(suppl 4):10–8.
  33. Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: what makes a difference? *Med Decis Making* 2005;25(5):520–33.
  34. Bansback N, Ara R, Karnon J, et al. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health states. *Pharmacoeconomics* 2008;26(5):395–408.
  35. Bansback NJ, Regier DA, Ara R, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis : focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs* 2005;65(4):473–96.
  36. Kamal KM, Miller L-A, Kavookjian J, et al. Alternative decision analysis modeling in the economic evaluation of tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36(1):50–60.
  37. Spalding JR, Hay J. Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2006;24(12):1221–32.
  38. Kobelt G, Lekander I, Lang A, et al. Cost-effectiveness of etanercept treatment in early active rheumatoid arthritis followed by dose adjustment. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27(3):193–200.
  39. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):1–229.
  40. Welsing PMJ, Severens JL, Hartman M, et al. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum* 2004;51(6):964–73.
  41. Schipper LG, Kievit W, den Broeder AA, et al. Treatment strategies aiming at remission in early rheumatoid arthritis patients: starting with methotrexate monotherapy is cost-effective. *Rheumatology* 2011;50(7):1320–30.
  42. Finckh A, Bansback N, Marra CA, et al. Treatment of very early rheumatoid arthritis with symptomatic therapy, disease-modifying antirheumatic drugs, or biologic agents: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2009;151(9):612–21.
  43. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, et al. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open* 2015;5(6):e006560.

44. Tran-Duy A, Boonen A, Kievit W, et al. Modelling outcomes of complex treatment strategies following a clinical guideline for treatment decisions in patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacoeconomics* 2014;32(10):1015–28.
45. Brennan A, Bansback N, Nixon R, et al. Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the british society for rheumatology biologics registry. *Rheumatology* 2007;46(8):1345–54.
46. Valle-Mercado C, Cubides M-F, Parra-Torrado M, et al. Cost-effectiveness of biological therapy compared with methotrexate in the treatment for rheumatoid arthritis in colombia. *Rheumatol Int* 2013;33(12):2993–7.
47. Lekander I, Borgström F, Lysholm J, et al. The cost-effectiveness of TNF-inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis in Swedish clinical practice. *Eur J Health Econ* 2013;14(6):863–73.
48. Kvamme MK, Lie E, Uhlig T, et al. Cost-effectiveness of TNF inhibitors vs synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a Markov model study based on two longitudinal observational studies. *Rheumatology* 2015;54(7):1226–35.
49. Jobanputra P, Barton P, Bryan S, et al. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2002;6(21):1–110.
50. Clark W, Jobanputra P, Barton P, et al. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004;8(18):1–105.
51. Barton P, Jobanputra P, Wilson J, et al. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess* 2004;8(11):1–91.
52. Malottki K, Barton P, Tsourapas A, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, rituximab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis after the failure of a tumour necrosis factor inhibitor: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15(14):1–278.
53. Kobelt G, Jönsson L, Young A, et al. 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(2):326–35.
54. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, et al. Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1174–9.
55. Lekander I, Borgström F, Svarvar P, et al. Cost-effectiveness of real-world infliximab use in patients with rheumatoid arthritis in Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26(1):54–61.
56. Aletaha D, Landewe R, Karonitsch T, et al. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. *Ann Rheum Dis* 2008;67(10):1360–4.

57. Brennan A, Bansback N, Reynolds A, et al. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology* 2004;43(1):62–72.
58. Tosh J, Brennan A, Wailoo A, et al. The Sheffield rheumatoid arthritis health economic model. *Rheumatology*. 2011;50(suppl 4):26–31.
59. Merkesdal S, Kirchhoff T, Wolka D, et al. Cost-effectiveness analysis of rituximab treatment in patients in Germany with rheumatoid arthritis after etanercept-failure. *Eur J Health Econ* 2010;11(1):95–104.
60. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann Rheum Dis* 2005;64(7):995–1002.
61. Kobelt G. Treating to target with etanercept in rheumatoid arthritis: cost-effectiveness of dose reductions when remission is achieved. *Value Health* 2014;17(5):537–44.
62. Wu B, Wilson A, Wang F-f, et al. Cost effectiveness of different treatment strategies in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in China. *PLoS One* 2012;7(10):e47373.
63. Lekander I, Kobelt G, Svarvar P, et al. The comparison of trial data-based and registry data-based cost-effectiveness of infliximab treatment for rheumatoid arthritis in Sweden using a modeling approach. *Value Health* 2013;16(2):251–8.
64. Kobelt G, Lindgren P, Geborek P. Costs and outcomes for patients with rheumatoid arthritis treated with biological drugs in Sweden: a model based on registry data. *Scand J Rheumatol* 2009;38(6):409–18.
65. Quartuccio L, di Bidino R, Ruggeri M, et al. Cost-effectiveness analysis of two rituximab retreatment regimens for longstanding rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2015;67(7):947–55.
66. Vera-Llonch M, Massarotti E, Wolfe F, et al. Cost-effectiveness of abatacept in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Rheumatology* 2008;47(4):535–41.
67. Barbieri M, Wong JB, Drummond M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics* 2005;23(6):607–18.
68. Hallinen TA, Soini EJO, Eklund K, et al. Cost-utility of different treatment strategies after the failure of tumour necrosis factor inhibitor in rheumatoid arthritis in the Finnish setting. *Rheumatology* 2010;49(4):767–77.
69. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002;113(5):400–8.
70. Carlson JJ, Ogale S, Dejonckheere F, et al. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. *Value Health* 2015;18(2):173–9.
71. Lee M-Y, Park S-K, Park S-Y, et al. Cost-effectiveness of tofacitinib in the treatment of moderate to severe rheumatoid arthritis in South Korea. *Clin Ther* 2015;37(8):1662–76.



72. Athanasakis K, Tarantilis F, Tsalapati K, et al. Cost-utility analysis of tocilizumab monotherapy in first line versus standard of care for the treatment of rheumatoid arthritis in Greece. *Rheumatol Int* 2015;35(9):1489–95.
73. Heather EM, Payne K, Harrison M, et al. Including adverse drug events in economic evaluations of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  drugs for adult rheumatoid arthritis: a systematic review of economic decision analytic models. *Pharmacoeconomics* 2014;32(2):109–34.
74. Marra CA, Marion SA, Guh DP, et al. Not all “quality-adjusted life years” are equal. *J Clin Epidemiol* 2007;60(6):616–24.
75. Diamantopoulos A, Finckh A, Huizinga T, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(8):775–87.
76. Puolakka K, Kautiainen H, Mottonen T, et al. Use of the Stanford Health Assessment Questionnaire in estimation of long-term productivity costs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2009;38(2):96–103.
77. Kostić M, Jovanović S, Tomović M, et al. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis: a Markov model based on data from Serbia, country in socioeconomic transition. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(2):144–8.
78. Nguyen CM, Bounthavong M, Mendes MAS, et al. Cost utility of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors for rheumatoid arthritis: An application of bayesian methods for evidence synthesis in a markov model. *Pharmacoeconomics*. 2012;30(7):575–93.
79. van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YPM, Allaart CF, et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(3):291–9.
80. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics* 2008;26(9):733–44.
81. Joensuu JT, Huoponen S, Aaltonen KJ, et al. The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0119683.
82. Kuuse R. Bioloogiline ravi reumatoloogias. *Eesti Arst* 2012;91(6):305–10.
83. Stevenson M, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying anti-rheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. Sheffield: University of Sheffield School of Health and Related Research; 2013.
84. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste statistika: erialad, teenuse koodid, ravitüübid, diagnoosid. 2015. (<https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/arengukava-eelarved-ja-aruanded/finantsandmed/statistika>).
85. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009;374(9688):459–66.

86. Bettembourg-Brault I, Gossec L, Pham T, et al. Leflunomide in rheumatoid arthritis in daily practice: treatment discontinuation rates in comparison with other DMARDs. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(2):168–71.
87. Wolfe F, Michaud K. The loss of health status in rheumatoid arthritis and the effect of biologic therapy: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2010;12(2):R35.
88. Yelin E, Trupin L, Wong B, et al. The impact of functional status and change in functional status on mortality over 18 years among persons with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002;29(9):1851–7.
89. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481–94.
90. Wolfe F, Michaud K, Gefeller O, et al. Predicting mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(6):1530–42.
91. Pennington B, Davis S. Mapping from the health assessment questionnaire to the EQ-5D: the impact of different algorithms on cost-effectiveness results. *Value Health* 2014;17(8):762–71.
92. Bujkiewicz S, Thompson JR, Sutton AJ, et al. Use of bayesian multivariate meta-analysis to estimate the haq for mapping onto the eq-5d questionnaire in rheumatoid arthritis. *Value Health* 2014;17(1):109–15.
93. Standfield L, Norris S, Harvey C, et al. Relationship between rheumatoid arthritis disease severity, health-related utility, and resource use in Australian patients: a cross-sectional, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32(7):1329–42.
94. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa aastaraamat 2014. Tallinn: Eesti Haigekassa; 2015. ([https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board\\_decision\\_files/haigekassa\\_aastaraamat\\_2014.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/board_decision_files/haigekassa_aastaraamat_2014.pdf))
95. European Medicines Agency. Human medicines. European public assessment reports. ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125))
96. Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5 suppl 39):93–9.
97. Hidalgo-Vega Á, Villoro R, Blasco JA, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:11.
98. Lindgren P, Geborek P, Kobelt G. Modeling the cost-effectiveness of treatment of rheumatoid arthritis with rituximab using registry data from Southern Sweden. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25(2):181–9.
99. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, et al. Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. *Arthritis Rheum* 2008;58(4):939–46.
100. Wong JB. Cost-effectiveness of anti-tumor necrosis factor agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(5 suppl 35):65–70.
101. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39(2):122–32.

# Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti lähteülesanne

## **Bioloogilise ravi kuluefektiivsus võrreldes standarddraviga reumatoidartriidi ravis**

### **Eesmärk**

Analüüsi eesmärk on hinnata bioloogilise ravi kuluefektiivsust Eestis võrreldes standarddraviga kasutades Eesti patsientide raviandmeid.

### **Taust**

Reumatoidartriit (RA) on krooniline põletikuline liigesehaigus, mille raske kulu korral on haigestunudel suured valud, halvenev liikumisvõime, enesega toimetulek ja elukvaliteet. Eestis on RA levimus ligikaudu 500 haiget 100 000 elaniku kohta ja esmashaigestumus 20–40 uut juhtu 100 000 elaniku kohta aastas.

RA ravis on kasutusel kümneid erinevaid ravimeid. Kõrge põletikuaktiivsusega haigusvormide puhul on kõige efektiivsemad haiguse kulgu modifitseerivad ravimid (HMR), mis jagunevad sünteetilisteks (sHMR) ja bioloogilisteks (bHMR). Bioloogiline ravi annab ravitulemuse mõnevõrra suuremal hulgal patsientidel kui sünteetiline ravi, kuid on kordi kallim. Seetõttu ei kasutata bHMR-i tavapäraselt esmavaliku ravimina, vaid lisatakse see ravistrateegiasse hiljem, kui sünteetiliste ravimitega pole oodatud ravitulemust saavutatud.

### **Teema olulisus**

Sõltuvalt haiguse arengu kiirusest (põletiku aktiivsusest) tekivad RA patsientidel pöördumatud liigesekahjustused, mis vähendavad oluliselt patsiendi elukvaliteeti ja põhjustavad töövõimetust. Seeläbi on RA-l oluline mõju nii tervishoiukuludele kui ka majandusele tervikuna. Kulud majandusele on seda suuremad, mida rohkem ja varasemas eas haigus põhjustab töövõimetust, mistõttu on oluline saada haigus kiirelt kontrolli alla. Kliinilistes uuringutes on tõestatud, et bHMR suudab liigesekahjustuste arengut pidurdada mõnevõrra efektiivsemalt kui sHMR-d. Seetõttu on arstid huvitatud bHMR rakendamisest eriti kiire haiguse kuluga (halva prognoosi markeritega) patsientide korral. Teine argument bHMR-de eelistamisel on suur kõrvaltoimete tekkimise tõenäosus sHMR kasutamisel, kui kasutatakse samaaegselt

mitut ravimit ja agressiivseid ravistrateegiaid, mis on vajalikud kõrge põletikuaktiivsuse korral. Et hinnata, kas bioloogilise ravi suurem efektiivsus ja seeläbi patsientide parem elukvaliteet ning väiksemad kulud ühiskonnale/majandusele kaaluvad üles kõrgemad tervishoiukulud, kasutatakse kuluefektiivsuse analüüsi.

Bioloogiliste HMR-de kuluefektiivsust on analüüsinud mitmed autorid erinevate riikide andmetel, kuid ühest hinnangut nende kuluefektiivsusele võrreldes sHMR-ga ei saa seniste analüüside põhjal anda. Lisaks tuleb arvestada, et kuluefektiivsuse analüüsiks vajalik kulude hindamine on riigispetsiifiline, st tervishoiupraktika ja tervishoiuteenuste maksumuse tase on riigiti erinev ja seega on keerukas teiste riikide andmetel teostatud analüüside tulemusi Eesti olustikku üle kanda.

Kuluefektiivsuse analüüsides on ravimi efektiivsuse kirjeldamiseks kasutatud nii kliiniliste uuringute andmeid kui ka bioloogilise ravi patsientide registriandmeid. Kliiniliste uuringute eeliseks on andmed võrdlusgrupi kohta, kuid uuringud ise on sageli lühiajalised, mistõttu pole ravi pikaajaline mõju jälgitav ja need ei pruugi kajastada kohalikku ravipraktikat. Seetõttu eelistatakse käesolevas analüüsis bioloogilise ravi efektiivsuse hindamiseks kasutada registripõhiseid andmeid, mis peegeldavad Eesti ravipraktikat.

## **Tehnoloogiad**

Käesoleva teema kontekstis on hinnatavateks tehnoloogiateks erinevad RA ravistrateegiad. Vaatluse alla võetakse järjestikune sHMR-dest koosnev ravistrateegia, millesse lisatakse bioloogiline ravi. Lisaks analüüsitakse bioloogilise ravi ajastamise mõju kuluefektiivsusele. Eestis on Haigekassa seadnud bHMR-ga ravi rahastamise eeltingimuseks vähemalt kuus kuud kestnud nelja erineva sHMR-ga ravi ebaõnnestumise; analüüsitakse, kuidas mõjutab varasem bioloogiline ravi kulusid ja elukvaliteeti.

Võrreldakse kolme ravistrateegiat:

- 1) bioloogilise ravi strateegia, kus bioloogiline ravi järgneb peale nelja sHMR-ga ravi ebaõnnestumist;
- 2) bioloogilise ravi strateegia, kus bioloogiline ravi järgneb peale kahe sHMR-ga ravi ebaõnnestumist;
- 3) standardravi strateegia, st ravi sHMR-ga.

Bioloogilise ravi strateegias ei eristata ravimipreparaate seetõttu, et patsientide ravis kasutatakse erinevaid ravimeid (sh ravimite vahetamine) ja registriandmete

valimi maht ei võimalda jälgida erinevate ravimite efektiivsust; seetõttu eeldatakse sarnast efektiivsust ravimite lõikes.

Standardravina käsitletakse analüüsis ravi sHMR-ga, konkreetne järjestus ja ravimite valik mudelisse selgub peale andmete analüüsi. Analüüsi ajaliseks perspektiiviks on 20 aastat.

## **Sihtrühm**

Analüüsi sihtrühmaks on üle 18-aastased diagnoositud RA-ga patsiendid.

## **Uurimisküsimused ja lahendused**

1. Kas bioloogiline ravi on võrreldes standardraviga kuluefektiivne arvestades Eesti ravitulemusi ja ravikuluseid?
2. Kas varasem bioloogiline ravi on kuluefektiivsem võrreldes tänase ravipraktikaga (so bioloogiline ravi peale nelja sHMR-t)?
3. Millised on tervishoiusüsteemi rahastaja kulud kõigis ravistrateegiates?

Uurimisküsimustele vastamiseks ehitatakse kuluefektiivsuse mudel ja seostatakse omavahel mudelisse vajalikud sisendandmed. Kuluefektiivsuse mudeli kuju valikul lähtutakse varasematest teaduspublikatsioonides avaldatud mudelitest, mis sobivad käesoleva uurimisprobleemiga (järjestikune ravistrateegia, bioloogiline ravi ravimite grupina, võrreldes standardraviga) ja kasutatavate andmetega (registriandmed, olemas haiguse progresseerumist kirjeldavad HAQ ja DAS28 skoor). Peamised mudeli sisenditeks vajalikud andmeallikad on Ida-Tallinna keskhaigla reumatoidartriiti põdevate ja bioloogilist ravi saavate patsientide andmebaas ja/või Eesti Reumatoloogia Seltsi bioloogilise ravi register ning haigekassa andmed osutatud tervishoiuteenuste kulude kohta. Haigekassa ja registriandmed ühendatakse patsientide isikukoodide alusel, et seostada kuluefektiivsuse analüüsiks omavahel kulud ja ravitulemused. Lisaks ravikuludele võetakse vaatluse alla ka reumatoidartriidiga kaasnevad kaudsed kulud ühiskonnale, st töövõime vähenemisega kaasnev tootlikkuse kadu. Selleks seostatakse registriandmed andmetega töövõimetushüvitiste kohta, et anda hinnang töölt kõrvalejäämisele sõltuvalt haiguse raskusastmest. Vajadusel otsitakse puuduolevad sisendandmed teaduskirjandusest (nt sHMR-e efektiivsus jm).

## **Oodatavad tulemused**

- 1) Hinnang bioloogilise ravi kuluefektiivsusele võrreldes standarddraviga väljendatuna täiendkulu tõhususe määrana (ICER) lisandunud kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) kohta.
- 2) Hinnang bioloogilise ravi kuluefektiivsusele sõltuvalt bioloogilise ravi kohast ravistrateegias.
- 3) Tervishoiusüsteemi rahastaja kulud mõlema ravistrateegia puhul.

## Lisa 2. Kirjanduse otsingu metoodika

### Bioloogilise ravi kulutõhususe päring andmebaasis MEDLINE

*Päring tehti otsinguvälja piiramata:*

((((rheumat\* OR reumat\*) AND (arthrit\* OR artrit\* OR disease OR diseases)) OR RA) AND (cost OR costs OR costing OR economic\* OR pharmacoeconomic\* OR (cost AND (analys\* OR benefit OR effectiveness OR utility)))) AND (simulation OR model\* OR (decision AND (analys\* OR analytic))) AND (DMARD\* OR antirheumatic\* OR antireumatic\* OR biologic\* OR BHMR- $\alpha$  OR bHMR-alfa OR bHMR-alpha OR BHMR OR anti-bHMR OR necrosis factor\* OR \*alpha OR \*alfa OR etanercept OR infliximab OR adalimumab OR golimumab OR certolizumab OR anakinra OR tocilizumab OR abatacept OR rituximab)

### Lisa 3. EULARi ravi tulemuslikkuse kriteeriumid

Hetke DAS28	DAS28 paranemine		
	> 1,2	> 0,6 ja ≤ 1,2	≤ 0,6
≤ 3,2	hea ravivastus	mõõdukas ravivastus	ravivastus puudub
> 3,2 ja ≤ 5,1	mõõdukas ravivastus	mõõdukas ravivastus	ravivastus puudub
> 5,1	mõõdukas ravivastus	ravivastus puudub	ravivastus puudub

Allikas: Fransen 2005 [96]



## Lisa 4. HMRI efektiivsust käsitlevad uued metaanalüüsid

**Gaujoux-Viala *et al.* (2014) [19]** esitas ajakohastatud teaduskirjanduse süstemaatilise ülevaate sHMRide, glükokortikoidide ja TOFi efektiivsusest RA ravis täiskasvanutel. Artiklite otsing viidi läbi andmebaasides PubMed, Embase ja Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) ning reumatoloogiaalaste kongresside (EULAR, ACR) abstraktide seas aastatel 2009–2013. Ülevaatesse kaasati ainult juhuslikustatud kontrollitud uuringud (RCT). Hinnati ka võimalikku publikatsiooninihet. Ravimite efektiivsust hinnati haiguse aktiivsuse ja elukvaliteedi muutuse põhjal 24., 52. ja 104. nädalal ning radiograafiliste muutuste põhjal 52. ja 104. nädalal.

Glükokortikoidide efektiivsust lisatuna HMRile varase RA ravis hinnati 4 RCT põhjal kokku 980 patsiendil. Neljast uuringust kaks olid topeltpimendatud, ülejäänud avatud uuringud. Prednisolooni lisamine MTXile võrreldes MTXi monoraviga varase RA ravis osutus efektiivseks: suurenes haiguse remissiooni määr ja kiirenes remissiooni saabumine, vähenesid põletikulise aktiivsuse näitajad (DAS skoor) ja paranes elukvaliteet (HAQ skoor), aeglustus ka radiograafiliselt hinnatav liigesekehjustuse areng. Väikeses annuses glükokortikoidravi on efektiivne ja sellega kaasneb vähem kõrvaltoimeid kui suuremate annuste puhul.

MTXi monoravi efektiivsust võrreldes MTXi kombinatsioonraviga teiste sHMRidega (SSZ + HCQ) hinnati 2 RCT tulemuste põhjal (277 + 256 patsienti). Senisel arusaamal põhinev hüpotees, et kohene kombinatsioonravi on monoravist efektiivsem, ei leidnud kinnitust. Kui 3 kuu möödumisel ravi algusest oli kohene kombinatsioonravi monoravist efektiivsem DAS skoori poolest (teistes efektiivsuse näitajates erinevust ei olnud), siis aasta möödumisel ravi algusest kõigi näitajate osas võrdlusrühmade vahel olulist erinevust ei esinenud. Samuti ei osutunud kohene kombinatsioonravi (MTX + SSZ + HCQ) kliiniliselt ega radioloogiliselt efektiivsemaks kui ravi alustamine MTXi monoraviga ja teiste sHMRide lisamine raviskeemi vastavalt vajadusele. Sünteetiliste ravimite efektiivsuse võrdlusel osutus MTX jätkuvalt valikravimiks.

Uue RA ravimi TOFi lisamise efektiivsust RA tavaravile (võrreldes platseeboga) hinnati 10 RCT tulemuste põhjal kokku 5563 patsiendil. TOF osutus efektiivseks RA sümptomatoloogia ja funktsioonihäire paranemise osas: ACR20 skoori (patsient on tervenunud 20% ulatuses) šansisuhe 24 nädalat pärast ravi algust võrreldes platseeboga oli 2,44 (95% CI 1,97–3,02).

**Nam et al.** (2014) [24] esitas ajakohastatud teaduskirjanduse süstemaatilise ülevaate bHMRide efektiivsusest RA ravis. Artiklite otsing viidi läbi andmebaasides PubMed, Embase ja CDSR ning reumatoloogia alaste kongresside (EULAR, ACR) abstraktide seas aastatel 2009–2013. Uuringusse kaasati INFi, ETA, ADA, CPegi, GOL, ANA, ABA, RIXi, TOCi ja biosimilaridega läbi viidud 51 RCT ning 57 abstrakti tulemused.

Metaanalüüsil leidis kinnitust bHMR + sHMRi kombinatsioonravi suurem kliiniline ja radiograafiline efektiivsus RA ravis võrreldes sHMRi või bHMRi monoraviga.

Varase RAga haigete seas, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi MTXiga, oli ACR70 skoori (tervenemine 70% ulatuses) tõenäosus 6–12 kuud peale ravi algust bHMR + MTXi kombinatsioonravi korral 1,68 (95% CI 1,54–1,84) korda suurem kui MTXi monoravi korral. Eelnevalt MTX-ravi saanud haigete seas, kelle ravivastus oli mittetäielik, oli ACR70 tõenäosus sHMR + bHMRi kombinatsioonravi korral samal perioodil veelgi suurem, s.o 4,07 (95% CI 3,21–5,17). Patsientidel, kellel eelnev sünteetiline ravi (MTXi või muu vastava rühma ravimiga) osutus ebapiisavaks, oli ACR70 skoori tõenäosus 6–12 kuud peale ravi algust bHMR + sHMRi kombinatsioonravi korral 4,74 (95% CI 2,63–8,56) korda suurem kui sHMRi monoravi korral. bHMR + MTX kombinatsioonravi osutus efektiivsemaks kui bHMRi monoravi: eelnevat MTX-ravi mittesaanud haigetel oli ACR70 skoori tõenäosus 6–12 kuud pärast ravi algust kombinatsioonravi korral 1,82 (95% CI 1,45–2,28) korda suurem kui bHMRi monoravi korral. Eelnevalt MTX-ravi saanud, kuid mittetäieliku ravivastusega patsientidel ACR70 määrade võrdlusel kombinatsioonravi ja bHMRi monoravi vahel ootuspäraselt statistiliselt olulist erinevust ei esinenud, kuid DAS28 remissiooni saavutamisel oli kombinatsioonravi siiski efektiivsem (RR = 1,75; 95% CI 1,39–2,20).

Vajaduspõhise sHMRi kombinatsioonravi võrdlusel vajaduspõhise bHMRi lisamisega sHMRi raviskeemi tulemusnäitajates olulisi erinevusi ei leitud. Samas kirjeldatakse kiiremat ravieesmärgi (suurem remissiooni või haiguse madala aktiivsuse määr) saavutamist bHMR + sHMRi kombinatsioonravi korral. See on seotud haiguse aeglasema radiograafilise progresseerumisega ja väiksema progressiooni riskiga.

bHMRi varasem lisamine kiirendas haigusnähtude vähenemist, kuid pikaajalised tulemusnäitajad olid selle ravistrateegia puhul võrreldavad bHMRi vajaduspõhise lisamisega MTXile. bHMRi varase lisamise eeliseks on haiguse aeglasem radiograafiline progresseerumine. Bioloogilise ravi katkestamine on võimalik, kuid

pikaajalised kliinilised tulemused on paremad ravi jätkamisel; remissiooni korral võib bHMRi annust vähendada. Bioloogiliste ravimite vahetuse efektiivsuse kohta puudub piisav tõendus.

**Ramiro et al.** (2014) [25] esitas ajakohastatud teaduskirjanduse süstemaatilise ülevaate sHMRi ja bHMRi ohutusest RA ravis. Uuringusse kaasati 49 jälgimisuuringu andmed bioloogiliste ravimite (ANA, INF, ETA, ADA, RIX, ABA, TOC, GOL, CPeg), sünteetiliste ravimite (MTX, LEF, HCQ, SSZ, süstitav kuld / auranofiin, AZA, kloorambutsiil, klorokviin, tsüklosporiin, tsüklofosfamiid, mükofenolaat, minotsükliin, penitsillamiin, takrolimus, TOF) ja GKe ohutuse kohta võrreldes võrdlusravimi(te)ga.

bHMRi patsientidel esines võrreldes sHMRi patsientidega suurem risk rasketele infektsioonidele (kohandatud HR 1,1–1,8). Risk pahaloomuliste kasvujate tekkeks (sh lümfoom, nahavähk) ei olnud suurenenud, v.a melanoomi osas (kohandatud HR = 1,5). Leidis kinnitust sHMRi ja bHMRi teadaolev ohutusprofiil RA ravis.

## Lisa 5. Kulutõhususe uuringute kirjeldus

Autor, aasta	Riik	Võrreldavad raviviisid	Populatsioon (RA raskusaste, varasem kokkupuude HMRiga)	Mudel	Tsükkel kuudes	Horisont	Perspektiiv	Diskonteerimismäär %	Kliiniline mõõdik	Allikas ravi efektiivsuse kohta	Kasulikkuse mõõdik
1. Hidalgo-Vega <i>et al.</i> [97]	Hispaania	CPeg (+/-MTX) vs. ETA (+/-MTX), ADA (+/-MTX), INF	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi MTXiga	Markov, kohort	3/6	Elu	Rahastaja	3,5	ACR, HAQ	RCT	EQ-5D
2. Lee <i>et al.</i> [71]	Lõuna-Korea	TOF vs. bHMRi strateegia	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi $\geq 2$ sHMRiga	MS	6	Elu	Ühiskond	5	ACR, HAQ	RCT	EQ-5D
3. Stephens <i>et al.</i> [43]	UK	ADA+MTX vs. MTX	Varane agressiivne RA, puudub varasem kokkupuude HMRiga	MS	6	30 a	Rahastaja	3,5	DAS28, radiol. skoor, ACR, HAQ	RCT	HUI3
4. Athanasakis <i>et al.</i> [72] 2015	Kreeka	TOC vs. sHMRi strateegia	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi $\geq 1$ sHMRiga	MS	6	Elu	Rahastaja	3	ACR, HAQ	RCT	EQ-5D
5. Carlson <i>et al.</i> [70] 2015	USA	TOC vs. ADA strateegia	Ebaõnnestunud ravi MTXiga	MS	6	Elu	Rahastaja	3	ACR, HAQ	RCT	EQ-5D
6. Quartuccio <i>et al.</i> [65] 2015	Itaalia	RIX (6 kuud) vs. RIX (12 kuud)	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi HMRiga	Markov, MS	6	Elu	Ühiskond	3	ACR, HAQ	Vaatlusuuring	EQ-5D
7. Kvamme <i>et al.</i> [48] 2015	Norra	bHMRid vs. sHMRi strateegia	–	Markov	3	10 a	Rahastaja ühiskond	4	–	Vaatlusuuring	EQ-5D, SF-6D
8. Diamantopoulus <i>et al.</i> [75] 2014	UK	TOC (+/-MTX) vs. bHMRi strateegia (+/-MTX)	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi $\geq 1$ sHMRiga (MTXi taluvad, MTXi mitte taluvad)	MS	6	Elu	Rahastaja	3,5	ACR, HAQ, VAS	RCT	EQ-5D
9. Kobelt [61] 2014	Rootsi	ETA (pool, terve doos) + MTX vs. MTX	Keskmine haiguse aktiivsus	Markov, MS	12	2, 5, 10 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	RCT	EQ-5D

Autor, aasta	Riik	Võrreldavad raviviisid	Populatsioon (RA raskusaste, varasem kokkupuude HMRiga)	Mudel	Tsükkel-kuudes	Horisont	Perspektiiv	Diskonteerimismäär %	Kliiniline mõõdik	Allikas ravi efektiivsuse kohta	Kasulikkuse mõõdik
10. Kostić <i>et al.</i> [77] 2014	Serbia	TOC + MTX vs. MTX	–	Markov, MS	1	40 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	RCT	NR
11. Tran-Duy <i>et al.</i> [44] 2014	Holland	bHMRid vs. sHMRi strateegia	Varane RA, puudub varasem kokkupuude HMRiga	DES	NA	Elu	Ühiskond	4/1,5*	DAS28, HAQ	Register	HU
12. Lekander <i>et al.</i> [47] 2013	Rootsi	bHMRid vs. MTX	–	Markov, kohort	12	20 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	Register	EQ-5D
13. Lekander <i>et al.</i> [63] 2013	Rootsi	INF vs. sünteetiline ravi (täpsustamata) (kliinilise uuringu ja registriandmete võrdlus)	–	Markov kohort	12	10 a	Ühiskond	–	DAS28, HAQ	RCT, register	EQ-5D
14. Valle-Mercado <i>et al.</i> [46] 2013	Kolumbia	bHMRid vs. MTX	–	Markov	6	10, 20 a, elu	Ühiskond	3	HAQ		EQ-5D
15. Nguyen <i>et al.</i> [78] 2012	USA	ADA, ETA, CPeg, INF, GOL (+MTX) vs. MTX	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi MTXiga	Markov, MS	3	5 a	Rahastaja	3	ACR	RCT	VAS
16. Wu <i>et al.</i> [62] 2012	Hiina	Astmeline strateegia (ADA, INF, ETA) > RIX > sHMRi strateegia	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi ≥ 2 sHMRiga	Markov, kohort	6	Elu	Ühiskond	3	ACR, HAQ	RCT	HUI3
17. Kobelt <i>et al.</i> [38] 2011	Rootsi	ETA + MTX vs. MTX	Varane RA	Markov, MS	6	10 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	RCT	EQ-5D
18. Malottki <i>et al.</i> [52] 2011	UK	ADA, ETA, INF, RIX, ABA vs. sHMRi strateegia	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi bHMRiga	DES	NA	Elu	Rahastaja	3,5	HAQ	Meta-analüüs	EQ-5D
19. Schipper <i>et al.</i> [41] 2011	Holland	Astmeline strateegia MTX > MTX + LEF > MTX + bHMR1 > MTX + bHMR2 > MTX + RIX	Varane RA	Markov, MS	3	5 a	Rahastaja, ühiskond,	4	DAS28	Register	EQ-5D
20. Hallinen <i>et al.</i> [68] 2010	Soome	Astmeline strateegia RIX > INF > (ADA, ETA, ABA) > sHMRi strateegia	Kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi bHMRiga	Markov, MS	6	Elu	Rahastaja	3	ACR, HAQ	RCT	HUI3

Autor, aasta	Riik	Võrreldavad raviviisid	Populatsioon (RA raskusaste, varasem kokkupuude HMRiga)	Mudel	Tsükkel kuudes	Horisont	Perspektiiv	Diskonteerimismäär %	Kliiniline mõõdik	Allikas ravi efektiivsuse kohta	Kasulikkuse mõõdik
21. Lekander <i>et al.</i> [55] 2010	Rootsi	INF + MTX vs. MTX	–	Markov kohort	12	20 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	Register	EQ-5D
22. Merkesdal <i>et al.</i> [59] 2010	Saksa	RIX vs. HMRide strateegia	Ebaõnnestunud ravi ETAg	Markov, MS	6	Elu	Ühiskond	3,5	ACR, HAQ	RCT	HUI3
23. Finckh <i>et al.</i> [42] 2009	USA	Astmeline strateegia valuvaigistid > sHMRid > bHMRid	Varane RA	MS	6	Elu	Rahastaja	3	Radiol. skoor, HAQ	Meta-analüüs	EQ-5D
24. Lindgren <i>et al.</i> [98] 2009	Rootsi	RIX vs. HMRide strateegia	Ebaõnnestunud ravi bHMRiga	DES	NA	Elu	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	RCT, register	ED-5Q
25. Vera-Llonch <i>et al.</i> [66] 2008	USA	ABA + MTX vs. MTX	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi MTXiga	MS	3	10 a, elu	Rahastaja	3	HAQ	RCT	EQ-5D
26. Wailoo <i>et al.</i> [99] 2008	USA	ETA, ADA, ANA vs. INF	–	MS	6	Elu	Rahastaja	4	ACR, HAQ	Meta-analüüs	EQ-5
27. Brennan <i>et al.</i> [45] 2007	UK	bHMRid vs. sHMRi strateegia	Ebaõnnestunud ravi $\geq 2$ sHMRiga	MS	6	Elu	Rahastaja	6/1,5*	DAS28, HAQ	Register	SF-6D, EQ-5D
28. Marra <i>et al.</i> [74] 2007	Kanada	INF + MTX vs. MTX	–	Markov, MS	0,25	10 a	Ühiskond	3	HAQ	RCT	EQ-5D, SF-6D, HUI2/3
29. Chen <i>et al.</i> [39] 2006	UK	ADA (+/-MTX), ETA (+/-MTX), INF + MTX vs. sHMRi strateegia	Pole varasemat kokkupuudet sHMRiga	DES	NA	Elu	Rahastaja	6/1,5*	HAQ	Meta-analüüs	EQ-5D
30. Spalding <i>et al.</i> [37] 2006	USA	ADA (+/-MTX), ETA, INF + MTX vs. MTX	Varane RA	Markov	12	Elu	Rahastaja	3	HAQ	RCT	HUI3
31. Bansback <i>et al.</i> [60] 2005	Rootsi	ADA (+/-MTX), ETA (+/-MTX), INF vs. sHMRi strateegia	Keskmine/kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi $\geq 2$ sHMRiga	Markov, MS	6	Elu	Rahastaja	3	ACR, HAQ	RCT	HUI 3
32. Barbieri <i>et al.</i> [67] 2005	UK	INF + MTX vs. MTX	Kõrge haiguse aktiivsus, ebaõnnestunud ravi MTXiga	Markov, kohort	6	Elu	Rahastaja	6/1,5*	HAQ	RCT	VAS

Autor, aasta	Riik	Võrreldavad raviviisid	Populatsioon (RA raskusaste, varasem kokkupuude HMRiga)	Mudel	Tsükkel kuudes	Horisont	Perspektiiv	Diskonteerimismäär %	Kliiniline mõõdik	Allikas ravi efektiivsuse kohta	Kasulikkuse mõõdik
33. Kobelt <i>et al.</i> [54] 2005	Rootsi	ETA (+/-MTX) vs. MTX	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi sHMRiga (v.a MTX)	Markov, MS	12	5, 10 a	Ühiskond	3	DAS28, HAQ	RCT	EQ-5D
34. Barton <i>et al.</i> [51] 2004	UK	ETA, INF vs. sHMRi strateegia	Ebaõnnestunud ravi 2 sHMRiga	DES	NA	Elu	Rahastaja	6/1,5*	HAQ	RCT	EQ-5D
35. Brennan <i>et al.</i> [57] 2004	UK	ETA vs. sHMRi strateegia	Ebaõnnestunud ravi $\geq 2$ sHMRiga	MS	6	Elu	Rahastaja	6/1,5*	ACR, HAQ	RCT	EQ-5D
36. Clark <i>et al.</i> [50] 2004	UK	ANA vs. sHMRi strateegia	Ebaõnnestunud ravi sHMRi ja bHMRiga	DES	NA	Elu	Rahastaja	6/1,5*	HAQ	Meta-analüüs	EQ-5D
37. Welsing <i>et al.</i> [40] 2004	Holland	ETA vs. sünteetiline ravi (SSZ ja MTX) (erinevas järjestuses)	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi $\geq 2$ sHMRiga	Markov, MS	3	5 a	Rahastaja, ühiskond	3	DAS28	RCT	EQ-5D
38. Kobelt <i>et al.</i> [53] 2003	UK ja Rootsi	INF + MTX vs. MTX	Edasiarenenud RA, ebaõnnestunud ravi sHMRiga	Markov	12	10 a	Ühiskond	3 (Ro), 6/1,5*(UK)	HAQ	RCT	EQ-5D
39. Jobanputra <i>et al.</i> [49] 2002	UK	ETA, INF vs. sHMRi strateegia	Ebaõnnestunud ravi 2 sHMRiga	DES	NA	Elu	Rahastaja	6/1,5*	HAQ	Meta-analüüs	EQ-5D
40. Wong <i>et al.</i> [100] 2002	USA	INF + MTX vs. MTX	Aktiivne RA, ebaõnnestunud ravi MTXiga	Markov kohort	6	Elu	Rahastaja, ühiskond	3	HAQ	RCT	VAS

Märkused: Võrreldavad raviviisid: strateegia – järjestikused HMRid, astmeline strateegia – strateegiat hinnatakse iga ravimi lisamise järel (nt bHMR1 vs. bHMR1 > bHMR2 vs. bHMR1 > bHMR2 > bHMR3). „–“ – andmed puuduvad. \*kulud ja QALYd diskonteeritakse erineva määraga. Lühendid: MS – mikrosimulatsioon, DES – *discrete event simulation*, simulatsiooni liik, kus sündmuse esinemise tõenäosust ei hinnata teatud perioodi jooksul (nagu Markovi mudelis tsükkel), vaid modelleeritakse aega järgmise sündmuseni.

## Lisa 6. Kulutõhususe uuringutes kasutatud sisendid

### HAQ skoori absoluutarvuline vähenemine ravi alguses kulutõhususe uuringutes

	HAQ skoori vähenemine sõltuvalt ravimist		HAQ skoori vähenemine sõltuvalt ravivastusest
	Sünteesiline ravi	Bioloogiline ravi	ARC0/20/50/70
Bansback <i>et al.</i> [60]			–/37/60/–*
Hallinen <i>et al.</i> [68]; Merkesdal <i>et al.</i> [59]; Wu <i>et al.</i> [62]			0,1/0,45/0,85/1,11
Wailoo <i>et al.</i> [99]			6,6/37,8/85,3/–*
Athanasakis <i>et al.</i> [72]; Carlson <i>et al.</i> [70]			0,11/0,44/0,76/1,07
Diamantopoulus <i>et al.</i> [75]			0,14/0,46/0,68/0,90
Lee <i>et al.</i> [71]	0,04 (süмптоomaatiline ravi), (1. tsükkel)	0,047 (TOF), 0,072 (ADA) (1. bHMR, 2. tsükkel) 0,57 (TOF), 0,51 (ADA) (2+ bHMR, 1. tsükkel)	0,16/0,45/0,70/1,02 (1. bHMR, 1. tsükkel)
Barton <i>et al.</i> [51]	0,38 (MTX)/0,5 (LEF)/0,25 (teised)	0,63 (INF, ETA)	
Jobanputra <i>et al.</i> [49]	0,33 (MTX)/ 0,49 (LEF)/0,25 (teised)	0,6 (INF, ETA)	
Brennan <i>et al.</i> [57]	0,43 (kuld)/0,52 (LEF)/0,35 (tsüklo- sporiin+MTX)	0,84 (ETA)	
Vera-Llonch <i>et al.</i> [66]	-	30,2 (ABA)*	

Märkus: esitatud on vaid uuringud, kus modelleeritakse raviprotsessi ja HAQ skoori seost raviprotsessiga

\* protsentuaalne vähenemine



## HAQ skoori absoluutarvuline kasv aastas ravi kestel kulutõhususe uuringutes

Uuring	Sünteeiline ravi	Bioloogiline ravi	Muu
Bansback <i>et al.</i> [60]	0,034	0,034	0,132 (ravivastus puudub)
Brennan <i>et al.</i> [57]	0,034	0,015	0,065 (ravivastus puudub)
Hallinen <i>et al.</i> [68]	0,13 (MTX)/0,034 (teised sHMRid)	0,034	
Kobelt [61]	0,031	0,010	
Kobelt <i>et al.</i> [38]	0,031	0,010 (1. bHMR)/ 0,016 (2. bHMR)	
Kobelt <i>et al.</i> [54]	0,03	0,03	
Lekander <i>et al.</i> [47]	0,03	0,001 (1. bHMR)/ 0,020 (2. bHMR)	
Lekander <i>et al.</i> [55]	0,065	0,003	
Lindgren <i>et al.</i> [98]	0,03	funktsioon	
Merkesdal <i>et al.</i> [59]; Wu <i>et al.</i> [62]	0,034	0,034	0,13 (sümptomaatiline ravi)
Spalding <i>et al.</i> [37]	3,13 (%)	2,63 (ADA)/2,15 (ETA) / 2,26 (ADA+MTX)/2,38 (INF+MTX)(%)	
Vera-Llonch <i>et al.</i> [66]	0,065	0,015	
Wailoo <i>et al.</i> [99]	1,209 (1. a) / 1,228 (2. a) / 1,247 (3. a) / 1,266 (4. a)	1,228 (1. a) / 1,207 (2. a) / 1,204 (3. a) / / 1,200 (4. a)	
Barton <i>et al.</i> [51]	0,03	0,03	0,03 (sümptomaatiline ravi)
Athanasakis <i>et al.</i> [72]	–	0	
Carlson <i>et al.</i> [70]	–	0	0,06 (sümptomaatiline ravi)
Diamantopoulus <i>et al.</i> [75]	0,045	0	0,06 (sümptomaatiline ravi)
Lee <i>et al.</i> [71]	–	0	0,28 (sümptomaatiline ravi)

Märkus: aastast progresseerumismäär rakendatakse tüüpiliselt peale esimest tsükli. Progresseerumismäär 0,03 punkti aastas baseerub Scott *et al.* [101] metaanalüüsil. Progresseerumismäär 0,65 baseerub ETA kliinilisel uuringul, kus olid vaatluse all vaid need RA patsiendid, kellel ravi kahe sHMRiga oli ebaõnnestunud [57]

## Tervisega seotud elukvaliteedi ja haigust kirjeldava skoori seos kulutõhususe uuringutes

Artikkel	Kasulikkuse arvutamisel kasutatud võrrand
Bansback <i>et al.</i> [60]; Hallinen <i>et al.</i> [68]; Merkesdal <i>et al.</i> [59]; Wu <i>et al.</i> [62]	$(\text{HUI } 3) = 0,76 - 0,28 \times \text{HAQ} + 0,05 \times \text{sugu (naine} = 1)$
Barton <i>et al.</i> [51]; Chen <i>et al.</i> [39]	$(\text{EQ-5D}) = 0,86 - 0,33 \times \text{HAQ}$
Brennan <i>et al.</i> [57], Quartuccio <i>et al.</i> [65]	$(\text{EQ-5D}) = 0,86 - 0,20 \times \text{HAQ}$
Malottki <i>et al.</i> [52]	$(\text{EQ-5D}) = 0,80 - 0,20 \times \text{HAQ} - 0,05 \times \text{HAQ}^2$
Carlson <i>et al.</i> [70]	$(\text{EQ-5D}) = 0,82 - 0,11 \times \text{HAQ} - 0,07 \times \text{HAQ}^2$
Marra <i>et al.</i> [74]	$(\text{EQ-5D}) = 0,72 - 0,20 \times \text{HAQ} + 0,25 \times \text{vanus} \div 100$  $(\text{SF-6D}) = 0,69 - 0,13 \times \text{HAQ} + 0,13 \times \text{vanus} \div 100$  $(\text{HUI } 2) = 0,88 - 0,17 \times \text{HAQ} + 0,03 \times \text{vanus} \div 100$  $(\text{HUI } 3) = 0,83 - 0,29 \times \text{HAQ} + 0,01 \times \text{vanus} \div 100$
Spalding <i>et al.</i> [37]	$(\text{HUI } 3) = 0,76 - 0,28 \times \text{HAQ} + 0,05 \times \text{sugu (naine} = 1) + 0,001 \times \text{vanus}$
Lee <i>et al.</i> [71]	$(\text{EQ-5D}) = 0,78 - 0,25 \times \text{HAQ} - 0,04 \times \text{HAQ}^2 + 0,001 \times \text{vanus} + 0,03 \times \text{sugu (naine} = 1) + 0,001 \times \text{RA kestus aastates}$

Märkus: esitatud on vaid uuringud, kus tervisega seotud elukvaliteet arvutatakse HAQ skoori abil regressioonivõrrandist ja kus regressioonivõrrand on artiklis esitatud

## Lisa 7. Kulutõhususe uuringute tulemused (bHMR vs. sHMR)

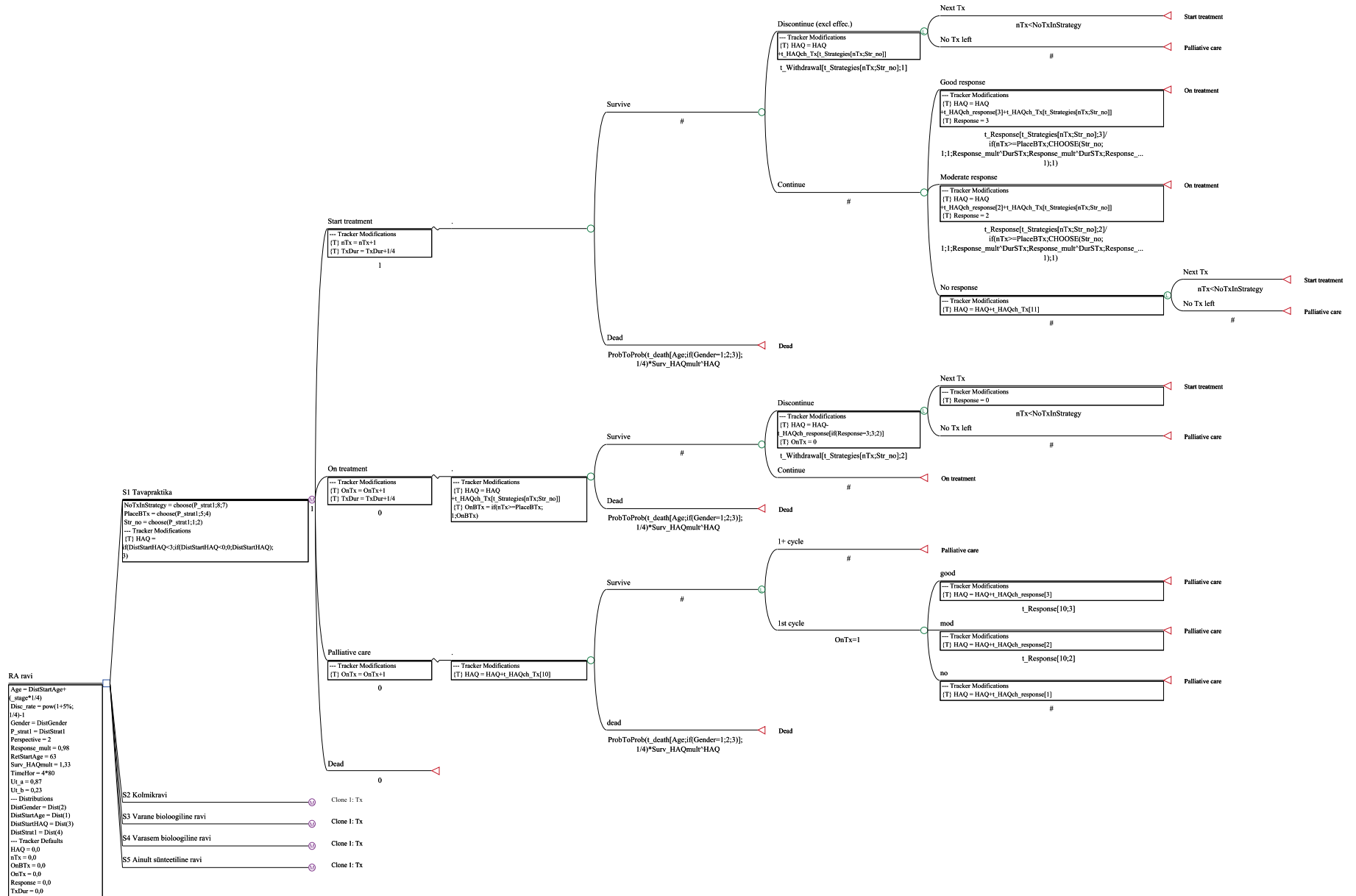
	Autor, aasta	Võrreldavad raviviisid	Võidetud QALYd	ICER	Märkused (perspektiiv, kulude aasta, simulatsiooni algus, horisont, muud märkused)	Olulisemad mõjurid tundlikkuse analüüsis
1	Stephens <i>et al.</i> [43] 2015	ADA + MTX vs. MTX	3,04	£27 238	Ühiskonna perspektiiv (2013 kulud) Sünteeiline ravi, 30 a	Radioloogilise skoori mõju HAQ skoorile
2	Athanasakis <i>et al.</i> [72] 2015	TOC vs. sHMRi strateegia	1,2	€29 000	Rahastaja perspektiiv (kulude aastat pole märgitud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	Ravimi hind, patsiendi kaal, teisi sisendeid pole näidatud
3	Kvamme <i>et al.</i> [48] 2015	bHMRid vs. sHMRi strateegia	1,0	€40 000	Ühiskonna perspektiiv (2012 kulud) Bioloogiline ravi, 10 a Tulemused, kui elukvaliteeti on mõõdetud EQ-5Dga	Elukvaliteedi indeks, kaudsete kulude lisamine analüüsi, teisi sisendeid pole testitud
4	Kobelt [61] 2014	ETA + MTX vs. MTX ETA (1/2doosi) + MTX vs. MTX	0,3 0,3	€82 000 €56 000	Ühiskonna perspektiiv (2010 kulud) Bioloogiline ravi, 10 a Tulemused, kui ravi eesmärgiks on remissioon	Eesmärk ravi jätkamiseks (remissioon vs. haiguse madal aktiivsus)
5	Kostić <i>et al.</i> [77] 2014	TOC + MTX vs. MTX	-2,0	domineeritud	Ühiskonna perspektiiv (2010 kulud) Bioloogiline ravi, 40 a	Pole ühepoolset tundlikkuse analüüsi
5	Tran-Duy <i>et al.</i> [44] 2014	bHMRid vs. sHMRi strateegia	0,4	€124 000	Ühiskonna perspektiiv (kulude aastat pole märgitud) Sünteeiline ravi, elu lõpuni	Pole ühepoolset tundlikkuse analüüsi
6	Lekander <i>et al.</i> [47] 2013	bHMR vs. MTX bHMR + MTX vs. MTX	0,5 0,9	€83 000 €54 000	Ühiskonna perspektiiv (2011 kulud) Bioloogiline ravi, 20 a Tulemused, kui vaatluse all esimene bHMR	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, ravi kestus, QALY ja HAQ skoori seos
8	Valle-Mercado <i>et al.</i> [46] 2013	bHMRid vs. MTX	1,5	€138 000	Ühiskonna perspektiiv (2009 kulud) Bioloogiline ravi, elu lõpuni	HAQ skoori muutumine ravil, bHMRi hind

Autor, aasta	Võrreldavad raviviisid	Võidetud QALYd	ICER	Märkused (perspektiiv, kulude aasta, simulatsiooni algus, horisont, muud märkused)	Olulisemad mõjurid tundlikkuse analüüsis	
9	Nguyen <i>et al.</i> [78] 2012	ETA + MTX vs. MTX Cert + MTX vs. MTX INF + MTX vs. MTX ADA + MTX vs. MTX Gol + MTX vs. MTX	0,2 0,2 0,1 0,1 0,1	domineeritud \$3000 \$29 000 \$35 000 \$55 000	Rahastaja perspektiiv (2009 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, 5 a	ACR skoori ja QALY seos, ravimite efektiivsus, bHMRi hind
10	Wu <i>et al.</i> (62) 2012	ETA vs. sHMRi strateegia INF vs. sHMRi strateegia ADA vs. sHMRi strateegia ETA + RIX vs. sHMRi strateegia INF + RIX vs. sHMRi strateegia ADA + RIX vs. sHMRi strateegia	2,6 1,5 2,4 3,4 2,5 3,3	\$77 000 \$27 000 \$58 000 \$66 000 \$29 000 \$51 000	Ühiskonna perspektiiv (2011 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	Vanus ja HAQ skoor simulatsiooni alguses, diskonteerimismäär, bHMRi hind, ravimi efektiivsus
11	Kobelt <i>et al.</i> [38] 2011	ETA + MTX vs. MTX	1,2	€14 000	Ühiskonna perspektiiv (2008 kulud) Bioloogiline ravi (varane RA), 10 a Tulemused, kui ravi jooksul vähendatakse bHMR doosi	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, eeldused bHMRi doosi vähendamise ja BR katkestamise kohta
12	Lekander <i>et al.</i> [55] 2010	INF + MTX vs. MTX	1,0	€23 000	Ühiskonna perspektiiv (2007 kulud) Bioloogiline ravi, 20 a	Vanus simulatsiooni alguses, HAQ skoori muutumine ravil
13	Vera-Llonch <i>et al.</i> [66] 2008	ABA + MTX vs. MTX	1,6	\$43 000	Rahastaja perspektiiv (2006 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	HAQ skoori muutumine ravil, eeldused ravi katkestamise kohta
14	Brennan <i>et al.</i> [45] 2007	bHMRid vs. sHMRi strateegia	1,6	£24 000	Rahastaja perspektiiv (2004 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	Elukvaliteedi indeks, HAQ skoori muutumine ravil, diskonteerimismäär, QALY ja HAQ skoori seos
15	Marra <i>et al.</i> [74] 2007	INF + MTX vs. MTX	1,4	\$46 000	Ühiskonna perspektiiv (2002 kulud) Bioloogiline ravi, 10 a Tulemused, kui elukvaliteeti on mõõdetud EQ-5Dga	Elukvaliteedi indeks, teisi sisendeid pole testitud

Autor, aasta	Võrreldavad raviviisid	Võidetud QALYd	ICER	Märkused (perspektiiv, kulude aasta, simulatsiooni algus, horisont, muud märkused)	Olulisemad mõjurid tundlikkuse analüüsis	
16	Chen <i>et al.</i> [39] 2006	ADA vs. sHMRi strateegia ETA vs. sHMRi strateegia ADA + MTX vs. sHMRi strateegia ETA + MTX vs. sHMRi strateegia INF + MTX vs. sHMRi strateegia	0,9 1,5 1,1 1,6 1,0	£35 000 £30 000 £30 000 £29 000 £30 000	Rahastaja perspektiiv (2004 kulud) Sünteesiline ravi, elu lõpuni Tulemused, kui vaatluse all varase RAga patsiendid ja bHMR asub 3. kohal ravistrateegias	Sihtrühm (varane vs. hiline RA), bHMRi koht ravistrateegias (3. vs. 1. ja viimane), HAQ skoori muutumine ravil, sHMRi efektiivsus
17	Spalding <i>et al.</i> [37] 2006	ADA vs. MTX ETA vs. MTX ADA + MTX vs. MTX INF + MTX vs. MTX	–	\$64 000 \$90 000 \$195 000 \$410 000	Rahastaja perspektiiv (2005 kulud) Bioloogiline ravi (varane RA), elu lõpuni	HAQ skoori muutumine ravil, bHMRi hind, vanus simulatsiooni alguses
18	Bansback <i>et al.</i> [60] 2005	ADA + MTX vs. sHMRi strateegia ETA + MTX vs. sHMRi strateegia INF + MTX vs. sHMRi strateegia ADA vs. sHMRi strateegia ETA vs. sHMRi strateegia	1,1 0,9 0,7 0,5 0,9	€34 000 €36 000 €48 000 €42 000 €37 000	Rahastaja perspektiiv (2001 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni Tulemused, kui ravi eesmärk on ACR50 saavutamine ja ADA ravivastus võetakse ARMADA uuringust	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, QALY ja HAQ skoori seos, RA spetsiifiline suremus, vanus simulatsiooni alguses, HAQ skoori muutumine ravil
19	Barbieri <i>et al.</i> [67] 2005	INF + MTX vs. MTX	1,3	£24 000	Rahastaja perspektiiv (2000 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	Elukestvalem analüüsile ei teostatud ulatuslikku tundlikkuse analüüsi
20	Kobelt <i>et al.</i> [54] 2005	ETA vs. MTX ETA + MTX vs. MTX	0,2 0,4	domineeritud €37 000	Ühiskonna perspektiiv (2004 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, 10 a Tulemused, kui BR kestab 2 aastat	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, bHMRi hind, diskonteerimismäär

Autor, aasta	Võrreldavad raviviisid	Võidetud QALYd	ICER	Märkused (perspektiiv, kulude aasta, simulatsiooni algus, horisont, muud märkused)	Olulisemad mõjurid tundlikkuse analüüsis
21 Barton <i>et al.</i> [51] 2004	ETA vs. sHMRi strateegia INF vs. sHMRi strateegia	0,5 0,3	£50 000 £69 000	Rahastaja perspektiiv (2000 kulud) Sünteeiline ravi, elu lõpuni Tulemused, kui bHMR asub 3. kohal ravistrateegias	bHMRi koht strateegias (3. vs. 4. ja 5.), sihtrühm, HAQ skoori muutumine ravil
22 Brennan <i>et al.</i> [57] 2004	ETA vs. sHMRi strateegia	1,7	£16 000	Rahastaja perspektiiv (2000 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, HAQ skoori muutumine ravil, RA spetsiifiline suremus
23 Welsing <i>et al.</i> [40] 2004	ETA (LEF >) vs. sünteetiline ravi ETA (> LEF) vs. sünteetiline ravi	–	€164 000 €297 000	Ühiskonna perspektiiv (1997 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, 5 a	Pole ühepoolset tundlikkuse analüüsi
24 Kobelt <i>et al.</i> [53] 2003	INF + MTX vs. MTX	0,2	€32 000	Ühiskonna perspektiiv (kulude aastat pole märgitud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, 10 a Tulemused, kui BR kestab 1 aasta, Rootsi	Kaudsete kulude lisamine analüüsi, BR kestus
25 Jobanputra <i>et al.</i> [49] 2002	INF vs. sHMRi strateegia ETA vs. sHMRi strateegia	0,1 0,2	£90 000 £65 000	Rahastaja perspektiiv (2000 kulud) Sünteeiline ravi, elu lõpuni Tulemused, kui bHMR asub 3. kohal ravistrateegias ja tulemused diskonteeritakse strateegia alguspunkti	bHMRi koht ravistrateegias (3. vs. viimane), teisi mõjureid pole uuritud
26 Wong <i>et al.</i> [100] 2002	INF + MTX vs. MTX	0,3	\$9000	Ühiskonna perspektiiv (1998 kulud) Bioloogiline ravi peale ravi sHMRiga, elu lõpuni	HAQ skoori muutumine ravil, QALY ja HAQ skoori seos, bHMRi hind

# Lisa 8. Markovi mudel (joonis programmist TreeAge Pro 2013)



Märkus: joonisel ei ole lihtsama esituse eesmärgil infot seisunditega kaasnevate kulude ja kvaliteetsete eluaastate, osade abimutujate ning ravistrateegiate S2-S5 kohta

## Lisa 9. Mudelis kasutatud sisendite kokkuvõte

### Muutujate definitsioonid ja väärtused mudelis (mudel Lisas 8)

	Selgitus	Väärtus	Allikas
<b>Muutujad</b>			
Age	Patsiendi vanus simulatsiooni vältel	Jaotusest Dist(1)	
Disc_rate	Diskonteerimismäär aastas	5%	
DurSTx	Sünteeetilise ravi kestus aastates võrreldes tavapraktikaga	1,5–2,3	ITK raviandmed
Gender	Patsiendi sugu	Jaotusest Dist(2)	
NoTxInStrategy	Toimeainete või toimeainete kombinatsioonide arv strateegias	5–8	
P_strat1	sHMRide arv enne bioloogilist ravi tavapraktika ja kolmikravi strateegias	Jaotusest Dist(4)	
Perspective	Analüüsi perspektiiv	1 – rahastaja, 2 – ühiskond	
PlaceBTx	Bioloogilise ravi koht ravistrateegias	0–5	
Response_mult	Riskimäär, mis kirjeldab bioloogilise ravi suuremat efektiivsust varasema ravi korral	0,98	[60]
RetStartAge	Pensioniea algus	63	
Str_no	Strateegia number	1–7	
Surv_HAQmult	Riskimäär, mis kirjeldab suurema HAQ skooriga patsientide suuremat suremust	1,33	[89]
TimeHor	Analüüsi ajahorisont aastates	80	
Ut_a	Elukvaliteedi arvutamise võrrandi vabaliige	0,87	[93]
Ut_b	Elukvaliteedi arvutamise võrrandi koefitsient sõltuva muutuja ees	0,23	[93]
<b>Jaotused</b>			
Dist(1)	Patsientide jaotus vanuse alusel simulatsiooni alguses	Tabelist t_DistAge	
Dist(2)	Patsientide jaotus soo alusel simulatsiooni alguses	Tabelist t_DistGender	
Dist(3)	Patsientide jaotus HAQ skoori alusel simulatsiooni alguses	N(1,26; 0,45)	Kalibreeritud ITK raviandmetel



	<b>Selgitus</b>	<b>Väärtus</b>	<b>Allikas</b>
Dist(4)	Patsientide jaotus enne bioloogilist ravi kasutatud sHMRide arvu alusel	Tabelist t Ptavapraktika	
<b>Tabelid</b>			
t_Cost_Btx	3 kuu bioloogilise raviga kaasnev otsene kulu sõltuvalt ajast	2496–3098 eurot (ajas kahanev)	ITK raviandmed, Eesti Haigekassa raviarved, retseptid, [6, 94]
t_Cost_tx	3 kuu sünteetilise ja sümptomaatilise raviga kaasnev otsene kulu	91 eurot (SR) 94 eurot (sümptom. ravi)	ITK raviandmed, Eesti Haigekassa raviarved, retseptid, [6, 94]
t_Cost_HAQ	3 kuu sünteetilise, bioloogilise ja sümptomaatilise ravi otsene kulu sõltuvalt HAQ skoorist (välditav kulu)	50–428 eurot	ITK raviandmed, Eesti Haigekassa raviarved, retseptid, [6, 94]
t_Cost_indirect	3 kuu sünteetilise, bioloogilise ja sümptomaatilise ravi kaudne kulu sõltuvalt HAQ skoorist	0–3013 eurot	[6, 76]
t_death	Aastane suremustõenäosus sõltuvalt soost ja vanusest	0,000–0,583	[6]
t_DistAge	Patsientide jaotus vanuse alusel simulatsiooni alguses	18–70, keskmine vanus 49	Kalibreeritud ITK raviandmetel
t_DistGender	Patsientide jaotus soo alusel simulatsiooni alguses	81% naised	ITK raviandmed
t_HAQch_response	HAQ skoori absoluutarvuline vähenemine ravi alguses sõltuvalt ravivastusest	0,15–0,91	[15]
t_HAQch_Tx	HAQ skoori absoluutarvuline kasv 3 kuu jooksul sõltuvalt raviviisist	0–0,03	[57, 87]
t_Ptavapraktika	sHMRide arv enne bioloogilist ravi tavapraktika ja kolmikravi strateegias	3–4 (keskmine 3,4)	ITK raviandmed
t_Response	Hea ja mõõduka ravivastuse saavutamise tõenäosus ravi esimese 3 kuu jooksul sõltuvalt raviviisist	6–41% (hea) 23–48% (mõõdukas)	[83, 85], ITK raviandmed
t_Strategies	Ravistrateegiade kirjeldus (toimeainete või toimeainete kombinatsioonide kasutamise järjestus)		

	Selgitus	Väärtus	Allikas
t_Withdrawal	Ravi katkestamise tõenäosus 3 kuu jooksul ravi alguses ja ravi vältel sõltuvalt raviviisist	6–17% (ravi algus) 3–12% (edaspidi)	[86], ITK raviandmed
<b>Abimuutujad (trackers)</b>			
BTxAge	Patsiendi vanus bioloogilise ravi alguses		
BTxHAQ	Patsiendi HAQ skoor bioloogilise ravi alguses		
DeadAge	Patsiendi vanus surma hetkel		
HAQ	Patsiendi HAQ skoor simulatsiooni vältel	Jaotusest Dist(3)	
HAQ0_5-HAQ20	Patsiendi HAQ skoor vastavalt 0,5–20 aastat peale simulatsiooni algust		
OnBTx	Abimuutuja, mis jälgib, kas patsient on bioloogilisel ravil		
OnTx	Abimuutuja, mis jälgib, kas patsient on ravil		
PallAge	Patsiendi vanus sümptomaatilise ravi alguses		
PallHAQ	Patsiendi HAQ skoor sümptomaatilise ravi alguses		
Response	Abimuutuja, mis jätab meelde patsiendi ravivastuse		
TxDur	Aktiivse ravi kestus		
nTx	Abimuutuja, mis jälgib, millisel ravil patsient hetkel viibib		
xCost_haq	Patsiendi HAQ skoorist sõltuv kulu		
xCost_indirect	Patsiendi kaudne kulu		
xCost_tx	Patsiendi raviviisist sõltuv kulu		

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

### Summary

**Objectives:** To evaluate the current use of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and assess the cost-effectiveness of biologic DMARDs (bDMARDs) in rheumatoid arthritis (RA) patients with active inflammation in Estonia.

**Methods:** Literature search for evidence of cost-effectiveness for bDMARDs was performed in the PubMed database in January 2016. For cost-effectiveness of bDMARDs vs synthetic DMARDs (sDMARDs) 26 studies and for cost-effectiveness of early bDMARDs vs later bDMARDs 3 studies met the predefined selection criteria. Cost-effectiveness analysis was performed from a social perspective. The data about DMARD usage, bDMARD effectiveness and treatment duration were obtained from East Tallinn Central Hospital, and the estimates of health related quality of life and sDMARD effectiveness were based on scientific literature. The health care utilization claims data and prescription drug use were obtained from the Estonian Health Insurance Fund for all bDMARD patients in 2005-2014. The loss of productivity was estimated based on literature. A microsimulation model was used to assess the cost-effectiveness of standard practice in RA biologic treatment versus synthetic treatment, and early onset biologic treatment versus standard practice. The model evaluated differences in lifetime costs and quality-adjusted life-years (QALYs), using incremental cost-effectiveness ratios (ICER). Costs and outcomes were discounted at the annual rate of 5%.

**Results:** The standard RA treatment in Estonia included 3.4 synthetic DMARDs with an average treatment duration of 3.2 years, followed by bDMARDs. As the data for dDMARD use was incomplete (most patients were on therapy and had not completed the regimen) it was assumed that standard RA treatment involves up to 4 bDMARDs. Overall, 303 RA patients were allocated to biologic treatment in 2014 in Estonia, that accounts for approximately 30-50% of all RA patients in need of bDMARD treatment in Estonia. Our results demonstrated that the early onset biologic treatment (after 1 or 2 sDMARDs) will shorten the duration of synthetic treatment by 1.5-2.3 years. Compared to synthetic treatment, the patient gain with a standard bDMARD use was 1.44 QALY, at the cost of €46,000 per QALY gained. Compared to standard bDMARD use, the early bDMARD treatment resulted in a small QALY gain of 0.1-0.2 QALY per patient, at the cost of €66,000-67,000 per QALY. In a sensitivity analysis, the ICER ranged from €34,000 to €64,000 for the comparison of standard biologic to synthetic treatment, and from €47,000 to €107,000 for the comparison of early biologic treatment to standard biologic treatment. Progression of patient health state on biologic treatment had the largest impact on results. The extended use of biosimilars in the coming years will enhance the treatment options for a greater proportion of RA patients.

**Conclusions:** Standard biologic treatment is cost-effective compared to synthetic treatment in patients with RA in Estonia. The QALY gain with an early onset bDMARD therapy vs standard bDMARD use is small.

**Citation:** Alloja J, Jürisson M, Otsa K, Tälli S, Kiivet R-A. *Reumatoidartriidi bioloogilise ravi kulutõhusus Eestis*. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2015.

