

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kroonilise hüpoparatüreoidismi ravi subkutaanse palopegteriparatiidiga, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1733
Kuupäev	Mai 2026

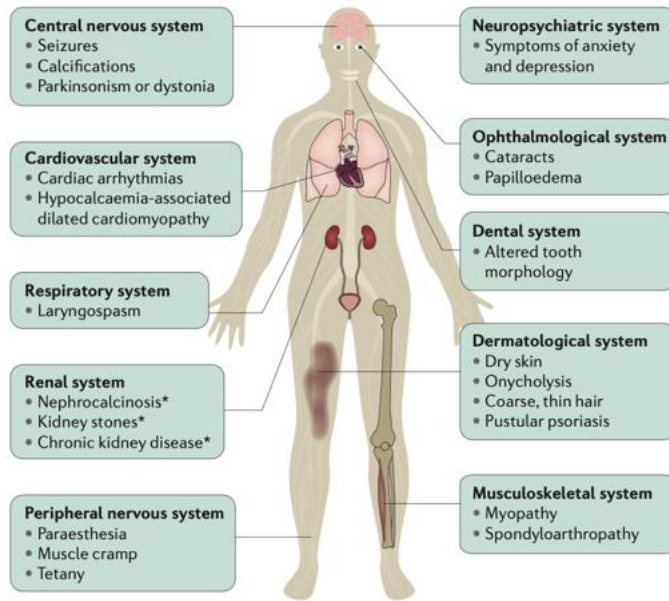
1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Endokrinoloogia Selts (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse ravimi Yorvipath (palopegteriparatiid) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanutele kroonilise hüpoparatüreoidismi (HypoPT) raviks, kellel on proovitud standardravi, kuid ei ole suudetud haigusseisundit piisavalt kontrolli all hoida (RHK-10 diagnoosikood E20).

Krooniline hüpoparatüreoos on harvaesinev endokriinhaigus, mille põhjuseks on paratüreoidhormooni (PTH) ebapiisav tase. Selle tulemusena häirub kaltsiumi ja fosfaadi tasakaal organismis, mis võib kaasa tuua mitmeid tõsiseid ning potentsiaalselt eluohtlikke lühi- ja pikaajalisi tüsistusi, sealhulgas neuromuskulaarset ärrituvust, neeruprobleeme, luuväliseid kaltsifikatsioone ning kognitiivseid kahjustusi. Patsiendikeskses kvalitatiivses uuringus, mille raames viidi läbi telefoniintervjuud 42 idiopaatilise või kroonilise HypoPT-ga täiskasvanuga, leiti, et sagedasemad sümptomid olid lihaskrambid (86%), füüsiline väsimus (83%) ja paresteesiad (88%), lisaks esines mitmeid teisi kaebusi. Harvemini esinevad, kuid potentsiaalselt eluohtlikud tagajärjed on krambid, südame rütmihäired, larüngospasm ja tetaania. Hüpoparatüreoos võib avaldada märkimisväärset mõju patsiendi tervisega seotud elukvaliteedile, töövõimele ja igapäevasele toimetulekule, kuna patsientidel esineb haigusest endast ja ravist tingitud suur sümptomkoormus. Tüüpilisteks kaebusteks on valu, väsimus, uimasus, keskendumisraskused, ärevus ja depressioon. Uuringud on näidanud, et enamik hüpoparatüreoosiga patsientidest on teatanud, et sümptomid vähendavad nende tööalast produktiivsust – ligikaudu kolmandik ei ole olnud võimelised töötama ja peaaegu pooled on pidanud võtma palgata puhkust. Hüpoparatüreoosi pikaajalised tüsistused on sagedased, eriti krooniline neeruhaigus, mis võib esineda kuni 23%-l patsientidest.

Joonis 1. Hüoparatüreoosi kliinilised nähud.



HypoPT loetakse vastavalt Euroopa Endokrinoloogia Seltsi 2022. aasta konsensusavalduses sätestatule krooniliseks, kui see püsib üle 6 kuu pärast operatsiooni. Teise rahvusvahelise töögrupi (*The 2022 Guidelines from the Second International Workshop*) 2022. aasta juhiste kohaselt määratletakse hüoparatüreoosi püsivana, kui see kestab üle 12 kuu pärast operatsiooni.

Hüoparatüreoosi tavapäraseks raviks kasutatakse kaltsiumipreparaate ja/või aktiivset D-vitamiini, mille eesmärk on tõsta ja säilitada seerumi kaltsiumisisaldust ning seeläbi leevendada hüpokaltseemiast tingitud sümptomeid. See ravi ei leevenda aga PTH puudulikkust ega kõrvalda haiguse algpõhjusteid ega sellega seotud pikaajalisi tüsistusi. Kuigi tavapärase ravi võib parandada vere kaltsiumisisaldust, teatavad paljud hüoparatüreoosiga patsiendid endiselt halvenenud tervisega seotud elukvaliteedist, füüsilise võimekuse langusest ning üldise enesetunde halvenemisest. Lisaks võib suurtes annustes kaltsiumi ja D-vitamiini kasutamine viia kaltsiumi suurenenud eritumiseni uriiniga, mis omakorda võib soodustada kaltsiumisadestusi neerudes, neerukivide teket ning kroonilise neeruhaiguse kujunemist. Delphi paneeli hinnangul ei saa kuni 25% täiskasvanutest, kellel on hüoparatüreoos, tavapärasest ravist piisavalt abi.

Euroopa Ravimiameti (EMA) andmetel põeb Euroopas kroonilist hüoparatüreoosi 3,2 inimest 10 000-st (ligikaudu 166 000 inimest). Kõige levinum haiguspõhjus (umbes 75% juhtudest) on operatsioonijärgne hüoparatüreoos, mis tekib pärast pea või kaela piirkonna operatsiooni, mille käigus kõrvalkilpnäärmed on kas tahtlikult või kogemata eemaldatud või kahjustatud. Ülejäänud 25% juhtudest on seotud autoimmuunsete, geneetiliste või teadmata päritolu (idiopaatiliste) seisunditega. Eestis saab igal aastal hüoparatüreoosi ravi ligikaudu 45-50 patsienti, kuid kõik neist ei põe kroonilist haigusvormi. Lisaks alustab igal aastal ravi 5-9 uut patsienti, kellest suurem osa ei vaja pikaajalist ravi. Kohalike ekspertide hinnangute ja arvutuste kohaselt võiks Eestis olla ligikaudu 3-6 patsienti, kes vajaksid ravi palopegteriparatiidiga. Tegemist on patsientidega, kes kannatavad sagedase hüpokaltseemia all, mis vajab intravenooset kaltsiumasendusravi, või neil võivad esineda hüperkaltseemiast tingitud tüsistused, näiteks kesknärvisüsteemi kaltsinoos.

1.2. Taotletav teenus

Yorvipath (palopegteriparatiid)¹ on PTH eelravim, mis sisaldab PTH(1...34), mis on konjugeeritud metokspolüetüleenglükoolist kandurile (mPEG) patentitud TransCon-linkeri kaudu. Ravim on näidustatud hüoparatiidide ravimiseks täiskasvanutel ja seda manustatakse subkutaanselt üks kord ööpäevas. Ravimiannus tuleb patsiendile määrata individuaalselt seerumi kaltsiumisisalduse alusel. Soovitav algannus on 18 µg ööpäevas ning seejärel korrigeeritakse annust 3 µg haaval iga 7 päeva tagant. Maksimaalne annus on 60 µg ööpäevas. Enne ravim alustamist peab 25(OH) D-vitamiini sisaldus ja kaltsiumi sisaldus seerumis olema normaalvahemikus. Palopegteriparatiid-ravi alustamisel tuleb aktiivse D-vitamiini ja kaltsiumilisandite annuseid korrigeerida.

Palopegteriparatiidi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus PaTHway, mis kestis 26 nädalat ning millele järgnes 156-nädalane avatud uuring^{2,3,4}. Uuringusse kaasati 84 täiskasvanut, kellel oli vähemalt 26 nädalat kestnud krooniline hüoparatiid (operatsioonijärgne, autoimmuunne, geneetiline või teadmata põhjusel). Osalemise eelduseks oli, et patsiendid oleksid saanud vähemalt 12 nädala vältel enne uuringu osalemist kaltsitriooli või alfa-kaltsidooli koos elementaarse kaltsiumi annusega. Selleks, et tagada ohutus neile, kes võisid sattuda platseebo rühma, pidi patsientide albumiiniga korrigeeritud või ioniseeritud seerumi kaltsiumitaseme olema normivahemikus või veidi selle allpool. Lisaks oli kaasamise tingimuseks uriiniga erituva kaltsiumi kogus ≥ 125 mg/24 h ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR) ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Patsiendid randomiseeriti (3:1) ravirühmadesse – 63 patsienti kuulusid TransCon PTH rühma (palopegteriparatiid) ja 21 platseebo rühma. 26-nädalase pimendatud raviperioodi lõpuks läbis uuringu 79 osalejat: 60 TransCon PTH rühmas ja 19 platseebo rühmas. TransCon PTH-d manustati üks kord päevas nahaaluse süstena. Algannus oli 18 µg/päevas. Annuse kohandamine toimus eelnevalt määratletud tiitrimisalgoritmi alusel, lähtudes seerumi kaltsiumitasemetest. Lubatud annuse vahemik oli 6-60 µg päevas. Koos uuringuravimi manustamisega jätkasid osalejad esialgu tavapärase raviga (suukaudne kaltsium ja D-vitamiin), mida järk-järgult vähendati või lõpetati, sõltuvalt seerumi kaltsiumisisaldusest ja kliinilisest ravivastusest. Platseeborühma patsiendid said samaväärseid nahaaluseid süste vastavalt samale manustamisskeemile ja tiitrimisalgoritmile ning jätkasid tavapäraselt ravi.

Esmane kombineeritud tulemusnäitaja oli osalejate osakaal, kes 26. nädalaks:

1. saavutasid normaalse albumiinile kohandatud seerumi kaltsiumitaseme (2,07-2,64 mmol/l [8,3–10,6 mg/dl]);
2. ei vajanud enam aktiivset D-vitamiini;
3. ei vajanud rohkem kui 600 mg/päevas kaltsiumipreparaate;
4. kellel ei olnud TransCon PTH annust viimase 4 nädala jooksul suurendatud.

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

² Khan et al. (2023). Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726.

³ Clarke et al. (2025). Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults With Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 110(4):951-960. doi: 10.1210/clinem/dgae693.

⁴ Rejnmark et al. (2024). Palopegteriparatiid Treatment Improves Renal Function in Adults with Chronic Hypoparathyroidism: 1-Year Results from the Phase 3 PaTHway Trial. *Adv Ther.* 41(6):2500-2518. doi: 10.1007/s12325-024-02843-8

26. nädalal saavutas 79% TransCon PTH-ravi saanud patsientidest esmase kombineeritud tulemusnäitaja, võrreldes 5%-ga platseeborühmas ($p < 0,0001$). 93% palopegteriparatiidiga ravitud osalejatest saavutasid sõltumatuse tavapärasest ravist (st ei vajanud aktiivset D-vitamiini ega enam kui 600 mg/päevas suukaudset kaltsiumi).

PaTHway avatud jätku-uuringus, kus kõik topeltpimefaasi lõpetanud patsiendid viidi üle TransCon PTH ravile, hinnati TransCon PTH efektiivsust mitmekomponendilise tulemusnäitaja alusel, milleks oli osalejate osakaal, kes saavutasid järgmised kriteeriumid:

1. normaalne albumiinile kohandatud seerumi kaltsiumitase (2,07-2,64 mmol/l [8,3–10,6 mg/dl]);
2. ei vajanud enam aktiivset D-vitamiini;
3. ei vajanud rohkem kui 600 mg/päevas kaltsiumipreparaate;

52. nädalaks saavutas TransCon PTH-ga ravitud osalejatest 81% (63/78) mitmekomponendilise efektiivsuse tulemusnäitaja. 95% palopegteriparatiidiga ravitud osalejatest saavutasid sõltumatuse tavapärasest ravist (st ei vajanud aktiivset D-vitamiini ega enam kui 600 mg/päevas suukaudset kaltsiumi). Lisaks täheldati 52. nädalal TransCon PTH rühmas eGFR täiendavat suurenemist – keskmine (SD) eGFR oli võrreldes algtasemega 9,3 (11,7) ml/min/1,73 m² kõrgem ($p < 0,001$).

Jätaku-uuringu miinuseks on võrdlusrühma puudumine.

Kahe aasta efektiivsuse ja neerufunktsiooni andmed 3. faasi PaTHway uuringust on veel publitseerimata. Taotleja esitas Tervisekassale Schwarz *et al* 2025 lühikokkuvõtte, mis pärineb Euroopa Endokrinoloogia Kongressilt. 104. nädalal oli uuringus endiselt osalemas 93% (76/82) osalejatest. Neist 82% saavutas albumiiniga korrigeeritud normaalse seerumi kaltsiumitaseme, 97% olid sõltumatud tavapärasest ravist ning ükski patsient ei vajanud aktiivset D-vitamiini. Keskmine (SD) eGFR muutus võrreldes algtasemega oli 9,0 (10,3) ml/min/1,73 m² ($p < 0,0001$).

Tabel 1. HypoPT ravijuhised.

Ravijuhis	Aasta	Soovitused
Euroopa Endokrinoloogia Seltsi (ESE) kõrvalkilpnäärmehaiguste haridusprogrammi soovitused (<i>ESE Educational Program of Parathyroid Disorders, PARAT 2021</i>) ⁵	2021	Kroonilise HypoPT korral on esmavalikuks suukaudne kaltsium ja aktiivse D-vitamiini analoogid. PTH asendusravi on soovitatav järgmistele patsientidele: <ul style="list-style-type: none"> - ebapiisav kaltsiumitaseme kontroll koos hüperkaltsiuriaga; - neerukomplikatsioonid; - nefrokaltsinoos; - seedetrakti malabsorptsioon;

⁵ Bollerslev J. et al. 2022. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. Eur J Endocrinol, 186: R33–R63. doi:10.1530/EJE-21-1044

		- tervisega seotud elukvaliteedi langus.
Teise rahvusvahelise töögrupi juhised hüpoparatiireoosi hindamiseks ja käsitlemiseks (<i>The 2022 Guidelines from the Second International Workshop</i>) ⁶	2022	<p>Kroonilise HypoPT korral on esmavalikuks suukaudne kaltsium ja aktiivse D-vitamiini analoogid. Kui tavapärane ravi ei anna rahuldavat tulemust, võib kaaluda PTH asendusravi kasutamist. PTH-ravi tuleks kaaluda patsientidel, kelle haigus ei ole tavapärase raviga piisavalt kontrolli all, st kellel esineb:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sümptomaatiline hüpokaltseemia, - hüperfosfateemia, - neerupuudulikkus - hüperkaltsiuria või - halvenenud elukvaliteet. <p>PTH-ravist võivad kasu saada ka patsiendid, kes ei pea ravist korralikult kinni, kellel esinevad imendumishäired või kes ei talu suuri kaltsiumi- ja aktiivse D-vitamiini annuseid.</p> <p>Kõik soovitused: nõrk, madala kvaliteediga tõendusmaterjal.</p>
Kreeka Endokrinoloogia ühing (<i>Hellenic Endocrine Society</i>) ⁷	2025	<p>Kroonilise HypoPT korral on esmavalikuks suukaudne kaltsium ja aktiivse D-vitamiini analoogid. PTH asendusravi tuleks kaaluda koos hoolika jälgimisega patsientidel, kelle haigus ei ole tavapärase ravi korral piisavalt kontrolli all (sümptomaatiline hüpokaltseemia, märkimisväärne hüperfosfateemia või komplikatsioonide teke), esialgu kuus kuud ja seejärel uuesti efekti hinnata. Asendusravi võib jätkata pikaajaliselt hoolika jälgimise all, eeldusel, et ravi toob piisavaid kliinilisi kasulikke tulemusi. PTH ravi on soovitatav patsientidele, kellel:</p>

⁶ Khan AA, et al. 2022. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*, 37: 2568–2585. doi:10.1002/jbmr.4691

⁷ Kassi E et al. 2025. Diagnosis and management of hypoparathyroidism: recommendations of the working group of the Bone Section of the Hellenic Endocrine Society. *Horm Athens Greece*. doi:10.1007/s42000-025-00693-9

	<ul style="list-style-type: none"> - püsivad seerumi kaltsiumkontsentratsioonid on alla 8,0 mg/dl (või alla 8,2 mg/dl koos sümptomitega), hoolimata alljärgnevast: <ul style="list-style-type: none"> o alfakaltsidooli annused ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{päevas}$; o kaltsiumi manustamine > 2 g/päevas; - esineb liigne uriiniga kaltsiumi eritus (> 300 mg/päevas meestel, > 250 mg/päevas naistel või > 4 mg/kg/päevas); - on tekkinud neerukivid või nefrokaltsinoos; - neerufunktsioon on progresseeruvalt halvenenud (eGFR < 60 ml/min või aastane eGFR langus > 5 ml/min); - on püsiv hüperfosfateemia (fosfaat $\geq 5,5$ mg/dl).
--	---

1.3. Alternatiiv

Hetkel on HypoPT patsientidele kättesaadav ravi kaltsitriooli, kaltsiumkarbonaadi ja alfakaltsidooliga. Kõik nimetatud toimeained on patsientidele kättesaadavad E20 diagnoosi korral 100% soodusmääraga. 2025. a kasutas neid E20 diagnoosiga 46 ravikindlustatut ning Tervisekassa kogukulu nendele ravimitele oli ca 4900 eurot.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimit Yorvipath ehk palopegteriparatiidi manustatakse subkutaanse süstena üks kord päevas. Soovitav algannus on 18 μg ööpäevas ning seejärel korrigeeritakse annust 3 μg haaval iga 7 päeva tagant. Maksimaalne annus on 60 μg ööpäevas. Kui ööpäevane annus ületab 30 μg , soovitatakse ravimit manustada kahe annusena, seejuures tuleks teise annuse manustamiseks kasutada teist Yorvipathi pen-süstlit, isegi kui mõlemad pen-süstlid on sama tugevusega. Yorvipath on saadaval kolmes erinevas annusevormis:

- Yorvipath 168 μg / 0,56 ml süstelahus pen-süstlis N2;
- Yorvipath 294 μg / 0,98 ml süstelahus pen-süstlis N2;
- Yorvipath 420 μg / 1,4 ml süstelahus pen-süstlis N2.

Üks Yorvipathi pen-süstel on kasutatav pärast esmast süstimist maksimaalselt 14 päeva ning seejärel tuleb see ära visata, isegi kui ravim ei ole täielikult ära kasutatud. Seetõttu saab ≤ 30 μg annuste korral ühe N2 Yorvipathi pakendiga ravida patsienti 28 päeva. Kõrgemate annuste korral (≥ 33 μg) jätkub ühest N2 pakendist 14 päeva ehk 28 päeva raviks on vaja kokku 4 pen-süstlit ehk 2 Yorvipath N2 pakendit.

Kõikide pakendite hulgemüügi ostuhind on ■■■ eurot, mis teeb lõpphinnaks Tervisekassale läbi tervishoiuteenuste loetelu ■■■ eurot.

Ühe patsiendi 4-nädalase ravikuuri hind Tervisekassale on järgnev:

- ≤ 30 μg annuste korral – 1 pakk ehk ■■■ eurot;
- ≥ 33 μg annuste korral – 2 pakki ehk ■■■ eurot.

Ühe patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale on järgnev:

- ≤ 30 μg annuste korral – 13 pakki ehk ■■■ eurot;
- ≥ 33 μg annuste korral – 26 pakki ehk ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Asutus	QALY	ICER	Kommentaariid
Kanada (CADTH), 2026 ^{8,9}	1,59	1 696 159 \$/ 1 064 942 eur	Lõplik hinnang on veel avaldamata, kuid palopegteriparatiidi hüvitamist ei toetata , kuna eelkõige selle pikaajaline kasu kroonilise hüpoparatiireoidismi ravis on ebakindel. Põhiuuring kestis vaid 26 nädalat, mis on kroonilise haiguse kontekstis lühike aeg. Kuigi esitatud on ka pikemaajalisi andmeid, puudub nendes võrdlusrühm, mistõttu ei ole võimalik tulemusi usaldusväärset hinnata. Lisaks on osa pikaajalistest andmetest veel publitseerimata. Elukvaliteedi osas on palopegteriparatiidi mõju pigem tagasihoidlik. Samuti ei pruugi uuringu tulemused hästi peegeldada tegelikku ravipraktikat. Nimelt ei sisaldanud uuringus kasutatud tavaravi tiasiide, kuna need olid keelatud võimaliku mõju tõttu uriini kaltsiumi eritumisele. Seetõttu võis platseeborühma ravi olla alaoptimaalne ning päriselus, kus tiasiidide kasutamine on võimalik, võivad patsiendid saada paremat standardravi. See tekitab täiendava ebakindluse palopegteriparatiidi tegeliku lisaväärtuse osas. Lisaks on ravimi kulud väga kõrged.

⁸ 2026.02: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0903_Yorvipath_Draft_Recommendation.pdf

⁹ 2026.02: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0903_Yorvipath_Draft_Main_Report.pdf

Suurbritannia (NICE), 2025^{10,11}	Konfidentsiaalne	226 468 £/ 262 269 eur	Lõplik hinnang on veel avaldamata, kuid palopegteriparatiidi hüvitamist hetkel ei toetata , kuna ravimi kliiniline tõendus põhjus on ebakindel ning see omakorda muudab ebakindlaks ka kulutõhususe analüüsi tulemused. Leiti, et täiendavad analüüsid ning alternatiivne modelleerimisviis võiksid aidata ebakindlust vähendada ning paluti tootjalt lisatõendeid otsuse toetamiseks. Näiteks toodi sarnaselt Kanadale välja, et tegelikult kasutatakse patsientide ravis ka tiasiide, mida põhiuuringus oli keelatud kasutada.
Austraalia (PBAC), 2025¹²	Sõltuvalt stsenaariumitest 0,025-4,572 QALY	Sõltuvalt stsenaariumitest \$15,000 < \$25,000 kuni \$135,000 < \$155,000 (9206 € < 15 343 € kuni 82 850 € < 95 113 €)	Palopegteriparatiidi hüvitamist ei toetata . Peamiseks põhjuseks oli majandusanalüüsi suur ebakindlus ning ravimi ebakulutõhus hind. Kuigi ravimit peeti võrreldes tavaraviga efektiivsemaks, on raviefekti tegelik suurus ebakindel, kuna tõendus põhineb väikese valimiga, lühikese kestusega uuringul ning surrogaatsetel tulemusnäitajatel. Majandusmudeli puhul tekitasid peamisi küsimusi eeldus, et ravimil on oluline positiivne mõju kroonilisele neeruhaigusele ning ebaproportsionaalselt pikk ajahorisont (51 aastat võrreldes 26-nädalase kliinilise uuringuga), mis võib ravikasu üle hinnata. Lisaks peeti ravimi kasutuse prognoosi ülehinnatuks ning leiti, et tootjaga peaks sõlmima riskijagamise kokkuleppe, et vältida ravimi kasutamise riski esimeses reas.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, milles palopegteriparatiidi ravi võrreldi kroonilise hüpoparatiireoidismi tavapärase raviga, tuginedes peamiselt PaTHway uuringule ning Ühendkuningriigi reaalse elu andmetele. Analüüsiks kasutati Eesti oludele kohandatud Microsoft Excelil põhinevat *de novo* kolme terviseseisundiga mudelit (adekvaatselt kontrollitud, mitteadekvaatselt kontrollitud ja surm). Patsiendid sisenesid mudelisse 49-aastaselt ning mudelis

¹⁰ 2025.10: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA11454/documents/consultation-document-2>

¹¹ 2025.10: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11454/documents/1>

¹² 2025.03: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/files/palopegteriparatide-psd-march-2025.pdf>

kasutati 28-päevast tsükli pikkust. Ajahorisondiks valiti eluaegne periood (51 aastat) ning kulud ja tulud diskonteeriti määraga 3,5%, lähtudes Tervisekassa perspektiivist.

Mudeli tulemuste kohaselt võideti palopegteriparatiidi raviga võrreldes tavaraviga **1,586 QALY**. Täiendav kulu palopegteriparatiidi kasutamisel oli ■■■ eurot, kusjuures peamine lisakulu võrreldes tavaraviga tulenes palopegteriparatiidi hinnast. Selle tulemusena kujunes ICER väärtuseks **341 373 €/QALY**.

Tervisekassal on mudeli osas järgmised tähelepanekud:

1. **Ajahorisont:** analüüs põhineb PaTHway uuringul, mille esialgne jälgimisperiood oli 26 nädalat. Tegemist on väga lühikese jälgimisajaga, arvestades, et HypoPT on krooniline haigus. Kuigi esitatud on ka pikemaajalised, 52. ja 156. nädala tulemused, on nende puuduseks võrdlusrühma puudumine. Seetõttu ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata, kui suur on palopegtetraparatiidi eelis tavaravi ees. Lisaks ei ole 156. nädala andmed veel publitseeritud ning Tervisekassale on esitatud vaid lühikokkuvõtte teaduskonverentsilt. Nendele andmetele tuginedes ei ole 51-aastase ajahorisondi kasutamine praegu põhjendatud, kuna suurem osa tulemustest põhineb ekstrapolatsioonil. Samuti on Eesti patsientide oodatav eluiga ligikaudu 79,5 aastat¹³, mis seab kahtluse alla nii pika ajahorisondi kasutamise asjakohasuse. Tervisekassa hinnangul oleks põhjendatum kasutada lühemat ajahorisonti.
2. **RDI väärtused:** mudelis on eeldatud, et tavaravi suhteline annuse intensiivsus (RDI) on 100%, samas kui palopegteriparatiidi korral on see 96%. Arvestades, et palopegteriparatiidi manustatakse pen-süstla abil, oleks põhjendatud kasutada ka selle ravi puhul RDI väärtust 100%. Tervisekassa katab ravimi kogukulu sõltumata sellest, kas patsiendi ravi katkestatakse, annust korrigeeritakse või raviskeemi muudetakse, mistõttu madalama RDI väärtuse kasutamine ei ole põhjendatud.
3. **Palopegtetraparatiidi ravikulud:** mudelis on eeldatud, et kõik patsiendid kasutavad palopegteriparatiidi annuses $\leq 30 \mu\text{g}$, st ükski patsient ei vaja samaaegselt kahe pen-süstli kasutamist. Tervisekassa hinnangul ei ole selline lähenemine asjakohane, kuna osa patsiente vajab ravi ka kõrgemas ($\geq 33 \mu\text{g}$) annuses, mille korral ravimikulu on ligikaudu kaks korda suurem. Mudelis on võimalik lähtuda 156. nädala uuringu andmetest, mille kohaselt on kõrgemat annust vajavate patsientide osakaal ajas järgmine:

Nädal	Kõrgemat annust vajavate patsientide osakaal
0	0%
26	2%
52	14%
104	17%
156	21%

Tervisekassa hinnangul tuleks seda eeldust mudelis arvesse võtta. Samas tuleb arvestada, et andmed ei ole publitseeritud ega pruugi olla lõplikud ning viitavad kõrgemat annust vajavate patsientide osakaalu kasvule ajas, mille edasine trend pärast 156. nädalat on

¹³ <https://stat.ee/et/uudised/ceesti-inimeste-oodatav-eluiga-795-aastat>

teadmata. Vaatamata sellele ebakindlusele on tegemist hetkel ainsa võimalusega kajastada mudelis topeltmanustamisega seotud lisakulusid.

4. **Palopegteriparatiidi ja tavaraviga ravivastuse saajad:** mudelis eeldatakse, et ravivastus saavutatakse palopegteriparatiidi rühmas 100% patsientidest ning tavaravi rühmas 0% patsientidest. Tervisekassa hinnangul ei ole selline eeldus põhjendatud, kuna PaTHway uuringu andmetel ei saavutanud kõik palopegteriparatiidi ravi saanud patsiendid oodatud ravivastust. 26. nädalal saavutas esmase kombineeritud tulemusnäitaja palopegteriparatiidi rühmas 79% ja tavaravi rühmas 5% patsientidest. Tervisekassa hinnangul oleks põhjendatud kasutada mudelis neid realistlikumaid ravivastuse määrasid.
5. **Palopegteriparatiidiga ravivastuse saavutamise aeg:** mudelis eeldatakse, et ravivastus saavutatakse juba esimese tsükli jooksul ning ravivastuseta patsiendid katkestavad ravi koheselt. Tervisekassa hinnangul ei ole see realistlik. Kreeka Endokrinoloogia Ühingu ravijuhendi kohaselt hinnatakse PTH-asendusravi efekti esmalt ligikaudu kuue kuu möödudes ning edasine ravi sõltub saavutatud ravivastusest. Ka meditsiinilise eksperdi hinnangul toimub patsientide jälgimine 3-6 kuu järel. Seetõttu ei pruugi ravivastus ilmned kohe, vaid võib kujuneda kuni kuue kuu jooksul. Samuti ei katkesta ravile mittereageerivad patsiendid ravi koheselt, vaid tõenäoliselt pärast 3-6 kuu möödumist, kui raviefekti hinnatakse. Sellest lähtuvalt oleks põhjendatum eeldada mudelis, et ravivastus saavutatakse kuue tsükli jooksul ning ravi katkestamine toimub vähemalt pärast kolme tsükli.
6. **Suremusrisk:** mudelis eeldatakse, et palopegteriparatiidi rühmas on suremusrisk väiksem kui tavaravi rühmas (HR vastavalt 4,99 vs 5,62). Samas ei anna PaTHway uuring usaldusväärset teavet patsientide suremuse kohta ning mudelis kasutatud hinnangud põhinevad Ühendkuningriigi RWE andmetel. Tervisekassa hinnangul ei ole praegu põhjendatud eeldada, et palopegteriparatiidiga ravitud patsientidel on väiksem suremusrisk kui tavaravi saavatel patsientidel, kuna selle kohta puuduvad veenvad tõendid. Kuigi teoreetiliselt võib ravimil olla kaudne mõju, näiteks kroonilise neeruhaiguse riski vähendamise kaudu, ei ole see piisavalt tõendatud ning lisab mudelisse ebakindlust. Seetõttu oleks asjakohasem eeldada mõlemas ravirühmas võrdset suremusriski. Sarnasele järeldusele on jõudnud ka NICE eksperdid, kes leidsid, et puuduvad veenvad tõendid palopegteriparatiidi mõju kohta suremusele ning soovitasid rakendada mõlemas rühmas kirjutusel põhinevat riskisuhet (HR = 2,89).

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid, viis Tervisekassa läbi kordusanalüüsi ja leidis, et palopegteriparatiidi raviga võidetakse võrreldes tavaraviga vastavalt erinevatele ajahorisontidele **0,647-1,153 QALY** ning **ICER QALY oli 540 401-595,388 €**. Ravimit ei saa pidada hetkel pakutava hinna juures kulutõhusaks.

	QALY võit	ICER QALY
1 Baasstsenaarium	1,586	341 373 €
2 Ajahorisont 10	0,926	389 366 €
3 Ajahorisont 20	1,394	360 312 €
4 Ajahorisont 30	1,565	343 936 €
5 Palopegteriparatiidi RDI 100%	1,586	356 019 €
6 Arvestada palopegteriparatiidi kõrgemate annuste ravikuludega	1,586	412 594 €
7 Ravivastus palopegteriparatiidi ja tavaravi rühmas vastavalt 79% ja 5%	1,153	372 182 €
8 Ravivastus saavutatakse 6 tsükli jooksul	1,539	356 753 €
9 Ravi katkestatakse peale 3 tsükli	1,596	341 362 €
10 Suremusrisk mõlemas rühmas HR=2,89	1,747	360 480 €
11 4+5+6+7+8+9+10	1,153	540 401 €
12 3+5+6+7+8+9+10	0,998	562 528 €
13 2+5+6+7+8+9+10	0,647	595 388 €

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele Tuginedes punktile 2, kujuneb ühe patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale järgmiselt:

- ≤ 30 μg annuste korral ■■■ eurot;
- ≥ 33 μg annuste korral ■■■ eurot.

Taotleja hinnangul võiks Eestis olla ligikaudu 3-6 patsienti, kes vajavad ravi palopegteriparatiidiga. Seega võib kogukulu Tervisekassale ulatuda ■■■ kuni ■■■ euroni.

PaTHway uuringu andmetel oli 26. ravinädalal aktiivravi saanud patsientide keskmine palopegteriparatiidi annus 21,4 μg päevas (mediaan 21 μg ; vahemik 9-39 μg). 52. nädalal oli keskmine ööpäevane annus 24,6 μg (mediaan 24 μg ; vahemik 9-54 μg). Annuste protsentuaalset jaotust uuringus ei esitatud, kuid ravimi müügiloa hoidja esitas kulutõhususe analüüsis järgmise eelduse kõrgemat annust vajavate patsientide osakaalu kohta:

Nädal	Kõrgemat annust vajavate patsientide osakaal
0	0%
26	2%
52	14%
104	17%
156	21%

Sellest lähtuvalt võib eeldada, et kuuest patsiendist üks vajab ravi kõrgemas annuses ning ülejäänud madalamas annuses. Antud juhul oleks hinnanguline lisakulu Tervisekassale ligikaudu

kuni ■■■ eurot aastas. See hinnang on siiski ebakindel, kuna puudub info patsientide kohta, kes saavad ravi kauem kui 156 nädalat, samuti pole teada milliseks kujuneb Eesti patsientide ravivajadus tegelikult.

Meditsiiniline ekspert nõustus patsientide arvu prognoosiga ning pidas esitatud hinnanguid adekvaatseks. Eksperti hinnangul võiks ravijuhtude jaotus raviasutuste vahel olla järgmine: PERH 40%, TÜK 30% ja ITKH 30%. PERH-i suurem osakaal tuleneb eeldatavasti sellest, et seal ravitakse rohkem patsiente, kellel on tekkinud püsiv hüpoparatiireosis ulatuslike pea- ja kaelakirurgiliste operatsioonide järel ning kes jäävad seejärel PERH-i endokrinoloogide jälgimisele.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi peab alustama ja jälgima endokrinoloog. Ravi võib alustada täiskasvanud patsientidel, kellel on diagnoositud krooniline hüpoparatiireoidism ja kellel on proovitud standardravi, kuid millega ei ole suudetud haigusseisundit piisavalt kontrolli all hoida (RHK-10 diagnoosikood E20). Enne ravi alustamist peab patsiendi 25(OH) D-vitamiini sisaldus seerumis olema normaalvahemikus ja kaltsiumi sisaldus seerumis peab olema stabiilselt normaalvahemikus (1,95 ... 2,64 mmol/l [7,8 ... 10,6 mg/dl]) või pisut alla selle vähemalt ühe laborianalüüsi põhjal, mis on tehtud kahe nädala jooksul enne esimese raviannuse manustamist. Meditsiiniline ekspert soovib ravi alustada konsillaarse otsuse alusel. Ravi mõju tuleks hinnata kolm kuud peale ravi alustamist, et otsustada ravi efektiivsuse, ohutuse ja ravi jätkamise otstarbekuse üle. Lisaks tuleb Eesti Endokrinoloogia Seltsiga kokkuleppida täpsed kriteeriumid, millel korral loetakse HypoPT standardravi ebaõnnestunuks.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kroonilise hüpoparatiireoidismi ravi subkutaanse palopegteriparatiidiga, neljanädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Endokrinoloogia Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	Sümptomaatiline ravi kaltsitriooli, kaltsiumkarbonaadi ja alfakaltsidooliga.

Kulutõhusus	Ei ole hetkel kulutõhus.	Taotleja leidis, et palopegteriparatiidi raviga võidetakse 1,586 QALY ning ICER QALY oli 341 373 eurot. Tervisekassa leidis kordusanalüüsi käigus, et palopegteriparatiidi raviga võidetakse 0,647-1,153 QALY ning ICER QALY oli 540 401-595,388 eurot.
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Eestis vajaks ravi 3-6 patsienti. Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 13	Eksperthinnang
Teenuse piirhind	1 manustamiskorra (4-nädalane ravi-kuur) hind TK-le ■■■ eurot.	Sõltub annuse suuruselt, ≤30 µg annuste korral ■■■ eurot; ≥33 µg annuste korral ■■■ eurot.
Kohaldamise tingimused	Vajalikud	Vt 4.4
Muudatusest tulenev lisakuluravikindlustuse eelarvele aastaskokku	Igal aastal ■■■ - ■■■ eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Endokrinoloogia Selts esitas taotluse ravimi Yorvipath (palopegteriparatiid) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanutele kroonilise hüpoparatiroidismi (HypoPT) raviks, kellel on proovitud standardravi, kuid ei ole suudetud haigusseisundit piisavalt kontrolli all hoida. HypoPT on harvaesinev endokriinhaigus, mille põhjuseks on paratiroidhormooni (PTH) ebapiisav tase. Selle tulemusena häirub kaltsiumi ja fosfaadi tasakaal organismis, mis võib kaasa tuua mitmeid tõsiseid ning potentsiaalselt eluohtlikke lühi- ja pikaajalisi tüsistusi, sealhulgas neuromuskulaarset ärrituvust, neeruprobleeme, luuväliseid kaltsifikatsioone ning kognitiivseid kahjustusi. Praegu on haiguse ravi sümptomaatiline (kaltsiumipreparaadid ja/või aktiivne D-vitamiin), kuid osadel patsientidel sellest ravist ei piisa. Annuste tõstmine tekitab erinevaid tüsistusi. PaTHway uuringu tulemused näitasid, et 26. nädalal saavutas 79% TransCon PTH-ravisaanud patsientidest esmase kombineeritud tulemusnäitaja, võrreldes 5%-ga platseeborühmas (p <	

0,0001). 93% palopegteriparatiidiga ravitud osalejatest saavutasid sõltumatuse tavapärasest ravist (st ei vajanud aktiivset D-vitamiini ega enam kui 600 mg/päevas suukaudset kaltsiumi). Jätku-uuringu tulemused toetasid neid tulemusi. Lisaks täheldati 52. nädalal TransCon PTH rühmas eGFR täiendavat suurenemist. Jätku-uuringu puuduseks on aga võrdlusrühma puudumine. Ravim ei ole hetkel kulutõhus. Eelarvemõju sõltub patsientide annuse suurusest, jääb vahemikku ■■■ - ■■■ eurot.