

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	X-liitelise hüpofosfateemia ravi burosumabiga täiskasvanutele, neljanädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1734
<b>Kuupäev</b>	Juuni 2026

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Kyowa Kirin AB taotleb uue ravimiteenuse „X-liitelise hüpofosfateemia ravi burosumabiga täiskasvanutele, neljanädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Praegu on burosumab soodustatud üksnes lastele ja kasvava luustikuga noortele, antud taotluse eesmärk on laiendada väljakirjutamise tingimusi ka täiskasvanutele.

X-liiteline hüpofosfateemia (XLH) on progresseeruv geneetiline haigus, mis põhjustab fosfaadi ainevahetuse häiret: neerudes on fosfaadi reabsorptsioon pidurdatud, tekivad fosfatuuria ja hüpofosfateemia ning väheneb D-vitamiini produktsioon, mille tagajärjel on häiritud luude ja hammaste mineralisatsioon.

Lastel avaldub haigus varakult ning süveneb kasvuperioodil, väljendudes peamiselt rahhiidina, kasvuhäiretena ja skeleti deformatsioonidena (nt jalgade kõverdumine, randmete ja põlveliigeste laienemine). Sageli esinevad ka hambaprobleemid, põletikud ja valu.

Täiskasvanutel domineerivad haiguse kroonilised tüsistused, nagu osteomalaatsia, luu- ja liigesevalu, varajane osteoartriit ning entesopaatiad. Iseloomulikud on ka stressimurrud, püsivad deformatsioonid, lihasnõrkus ja vähenenud liikumisvõime. Lisaks põhjustab hüpofosfateemia hammaste mineralisatsioonihäireid ning kuulmislangust (sealhulgas tinnitust), mis vanusega süvenevad.

Mõlemas vanuserühmas halveneb oluliselt elukvaliteet ning raskematel juhtudel võivad olla vajalikud korduvad ortopeedilised sekkumised.

Täiskasvanutel on praegu kasutusel asendusravi suukaudsete fosfaatide ja aktiivsete D-vitamiini analoogidega. Viimaste liigne või ebasobiv kasutamine võib aga viia sekundaarse hüperparatüreoidismi, hüperkaltsiuuria, neerukivitõve (nefrokaltsinoosi) ja neerupuudulikkuse kujunemiseni.

XLH-ga patsientide keskmine eluiga on hinnanguliselt 61–64 eluaastat, samas kui kontrollrühmas on see 68–73 eluaastat (Suurbritannia andmed)<sup>1</sup>. XLH on harvaesinev haigus, mille hinnanguline

<sup>1</sup> Hawley S, Shaw NJ, Delmestri A, Prieto-Alhambra D, Cooper C, Pinedo-Villanueva R, et al. Prevalence and Mortality of Individuals With X-Linked Hypophosphatemia: A United Kingdom Real-World Data Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105: e871-878.

levimus täiskasvanutel on 0,67–1,33 juhtu 100 000 elaniku kohta<sup>1</sup> ning kogu populatsioonis (täiskasvanud ja lapsed kokku) 1,7–4,8 juhtu 100 000 elaniku kohta<sup>2</sup>.

XLH diagnoosimisel kasutatakse diagnoosikoodi E83.3, mis hõlmab fosfori ainevahetushäireid laiemalt. Näiteks kompenseeriti aastatel 2020-2025 soodusravimeid E83.3 diagnoosiga 9 patsiendile ning aastatel 2024 ja 2025 said sama diagnoosiga tervishoiuteenuseid 21 patsient, kuid vaid osal neist on tegelikult XLH. Näiteks hüpofosfataasia kodeeritakse samuti E83.3-ga. Burosumabravi (teenus 269R) sai 2021-2025 aastatel 7 last/noorukit, 2026 aastal on ravil 8 patsienti. Aja jooksul kasvavad need patsiendid täiskasvanuks ning võivad edaspidi vajada ravi ka täiskasvanueas. Lisaks diagnoositakse osa patsiente alles hilisemas eas – eelkõige need, kelle perekonnas ei ole varem haigust esinenud; selliseid juhte võib olla ligikaudu 30% kõigist XLH-ga patsientidest. Taotleja prognoosi järgi on Eestis umbes ■ täiskasvanud XLH patsienti.

## 1.2. Taotletav teenus

Burosumab on FGF23 hormoonile sihtmärgistatud monoklonaalne antikeha, mis taastab fosfaadi homöostaasi, suurendades fosfaadi tagasiimendumist neerutuubulites ja tõstes 1,25-dihüdroksü-D-vitamiini taset. Müügilooajärgne näidustus on<sup>3</sup>:

- X-liitelise hüpofosfateemia raviks radiograafiliselt tõendatud luuhaigusega 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel;
- FGF23-ga seotud hüpofosfateemia raviks 1- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel kasvajast põhjustatud osteomalaatsia korral, mis kaasneb fosfatuuriat põhjustavate mesenhümaalsete kasvajatega, mida ei saa ravida resektsiooni teel ega lokaliseerida.

Hetkel on teenuse 269R rakendustingimused järgmised:

- Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle X-liitelise hüpofosfateemia raviks radiograafiliselt tõendatud luuhaigusega üheaastaselt ja vanemalt lapselt ning kasvava luustikuga noorukilt, kellel kuus kuud kestnud fosfaadi asendusravi ei ole andud piisavat raviefekti (parathormooni või aluselise fosfataasi tase ei ole ealise referentspiiri sees) või ilmnevad fosfaadi asendusravi kõrvalmõjud, mis takistavad ravi jätkamist. Ravi lõpetatakse luu kasvuplaadi sulgumisel.

Spetsialistide konsensuse ja kliinilise praktika soovitude järgi (Haffner et al. 2025)<sup>4</sup> erineb laste ja täiskasvanute ravi X-liitelise hüpofosfateemia (XLH) korral esmavaliku osas. Lastel ja noorukitel on esmavalikuks burosumab ning ravi soovitatakse alustada kohe pärast diagnoosi, kui esinevad rahhiidi tunnused. Kui burosumab ei ole kättesaadav või alla 1-aastastel lastel, kasutatakse standardravi ehk suukaudset fosfaati koos aktiivse D-vitamiiniga. Kui patsient juba saab standardravi, tuleks üle minna burosumabile ebapiisava ravivastuse, kõrvaltoimete, halva ravisoostumuse või püsiva kasvupeetuse korral. Burosumabi ei tohi kombineerida fosfaadi ja

<sup>2</sup>Haffner et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. 2025 May;21(5):330-354.

<sup>3</sup> Crysvida EMA: Kättesaadaval veebilehel [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/crysvida-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/crysvida-epar-product-information_et.pdf) Külastatud mai 2026

<sup>4</sup> Haffner D, Emma F, Seefried L, Högl W, Javaid KM, Bockenbauer D, et al. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. Nat Rev Nephrol. 2025;21: 330–354.

aktiivse D-vitamiiniga ning ravi jätkatakse sageli ka pärast kasvu lõppu, et toetada luumassi maksimaalsel kujunemisel.

Asümptomaatilisi täiskasvanuid patsiente ei soovitata rutiinselt ravida. Sümptomaatilistel patsientidel (nt luuvalu, pseudomurrud, osteomalaatsia tunnused) on esmavalikuks standardravi fosfaadi ja aktiivse D-vitamiiniga. **Burosumabi kasutatakse teise rea ravina juhul, kui standardravi ei anna piisavat efekti või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid.**

X-liitelise hüpopofateemia täiskasvanud patsientide (XLH) käsitlemise rahvusvahelise töörühma kliiniline ravijuhend (Khan et al. 2025)<sup>5</sup> soovib burosumabi kasutamist järgmiselt:

- Täiskasvanutel, **kellel esinevad luumurrud või pseudomurrud**, soovitatakse burosumabravi ravi mitte saamise asemel (**tugev soovitus, mõõdukas tõendus**).
- Täiskasvanutel, kellel luumurde ega pseudomurde ei esine, soovitatakse burosumabravi ravi mitte saamise asemel (tingimuslik soovitus, madal tõendus).
- Täiskasvanutel, kellel esinevad luumurrud või pseudomurrud, soovitatakse burosumabravi konventsionaalse ravi (aktiivne D-vitamiin ja fosfaadisoolad) asemel (tingimuslik soovitus, madal tõendus).

Käesolev taotlus keskendub täiskasvanud XLH patsientidele ning toetub läbiviidud 3. faasi uuringutele CL303<sup>6</sup> ja CL304<sup>7</sup>, jätku-uuringule BUR02<sup>8</sup> ja reaalelu andmetele<sup>9,10</sup>.

**CL 303** oli 3. faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrollitud uuring, milles hinnati burosumabi efektiivsust ja ohutust XLH-ga täiskasvanutel (N= 134). Patsiendid<sup>11</sup> said 24 nädala jooksul burosumabi või platseebot, millele järgnes avatud raviperiood, kus kõik said burosumabi kuni 96. nädalani. Uuringusse kaasati hüpopofateemiaga ja mõõduka kuni tugeva valuga patsiendid, samaaegne suukaudne fosfaadi- ja aktiivse D-vitamiini ravi ei olnud lubatud.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli seerumi fosfaadi normaliseerumine üle normi alampiiri (2,5 mg/dl), mida hinnati nii manustamisintervalli keskel kui ka lõpus. Burosumabi-rühmas tõusis seerumi fosfaat üle normi alampiiri 1. ravinädalal ja püsis uuringu vältel, platseebo-rühmas oli topeltpimedal raviperioodil (0.-24. nädal) normaliseerumine minimaalne (MID: 94,1% vs 7,6%;

<sup>5</sup> Khan AA, Ali DS, Appelman-Dijkstra NM, Carpenter TO, Chaussain C, Imel EA, et al. X-Linked Hypophosphatemia Management in Adults: An International Working Group Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025;110: 2353–2370.

<sup>6</sup> Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, et al. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphatemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open.* 2021;7: e001714.

<sup>7</sup> Insogna KL, Rauch F, Kamenický P, Ito N, Kubota T, Nakamura A, et al. Burosumab Improved Histomorphometric Measures of Osteomalacia in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3, Single Arm, International Trial. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2019;34: 2183–2191.

<sup>8</sup> Kamenický P, Briot K, Brandi ML, Cohen-Solal M, Crowley RK, Keen R, et al. Benefit of burosumab in adults with X-linked hypophosphatemia (XLH) is maintained with long-term treatment. *RMD Open.* 2023;9: e002676.

<sup>9</sup> Florenzano P, Imel EA, Khan AA, Li Z, Vincent M, Nomura T, et al. Real-world effectiveness of burosumab vs oral phosphate and active vitamin D in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2025;40: 973–986.

<sup>10</sup> Bubbear J, Lachmann R, Murphy E, Krishna G, Clunie GPR, Walsh J, et al. Real-World Effectiveness of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia (XLH) in the UK. *Calcif Tissue Int.* 2025;116: 122.

<sup>11</sup> Kaasati XLH patsiendid, kellel oli kinnitatud PHEX-geeni mutatsioon, paastuseerumi fosfaadi kontsentratsioon ja TmP/GFR <2,5 mg/dl (0,81 mmol/L) ning luuvalu, mis määratleti kui BPI „halbima valu“ skoor  $\geq 4$  (küsimus 3 „worst pain“). Jäeti välja patsiendid, kelle seerumi kaltsiumi sisaldus oli  $\geq 10,8$  mg/dl (2,7 mmol/L) või intaktse paratüroidhormooni (iPTH) tase  $\geq 2,5$  korda üle normi ülemise piiri (ULN). Samuti patsiendid, kes kasutasid PTH sekretsiooni pärssivaid ravimeid.

$p < 0,0001$ ). Burosumab parandas neerutorukeste fosfaadi tagasiimendumist (TmP/GFR; teisene tulemusnäitaja).

Samuti soodustas burosumab luumurdude ja pseudoluumurdude paranemist. 52%-l patsientidest (70/134) esines ravieelselt aktiivseid (ravimata) luumurde ( $n=27$ ) või pseudoluumurde ( $n=129$ ), mis paiknesid peamiselt alajäsemetes. Burosumabi ravi tulemusel paranesid luumurrud paremini kui platseebo rühmas. Täieliku paranemise tõenäosus 24. nädalaks oli burosumabi rühmas suurem kui platseebo rühmas ( $p < 0,001$ ). 48. nädalaks olid luumurrud ja pseudoluumurrud täielikult paranenud 63,1%-l patsientidest, kes said burosumabi kogu uuringu vältel ja 35,2%-l patsientidest, kes alustasid burosumabi ravi pärast platseeboperioodi.

Patsientide poolt hinnatud tulemusnäitajad (WOMAC, BPI, BFI) näitasid valu, liigesjäikuse, väsimuse, füüsilise võimekuse ja liikumisvõime paranemist, sealhulgas 6-minutilisel käimistestil. Opioidide kasutamisele mõju ei täheldatud: opioide kasutas algtasemel 25% osalejatest burosumab-burosumab rühmast, 24. nädalal 24% ja 48. nädalal 21%. Platseebo–burosumabi rühmas kasutas opioide 20% osalejatest algtasemel, 21% 24. nädalal ja 18% 48. nädalal<sup>12</sup>.

Burosumabi ohutusprofiil oli soodne: kõrvaltoimed olid enamasti kerged kuni mõõdukad, ravi katkestamisi ei esinenud. 3. või 4. astme kõrvaltoimeid esines 14% platseebo ja 12% burosumabi rühma patsientidel 0.-24. nädalal.

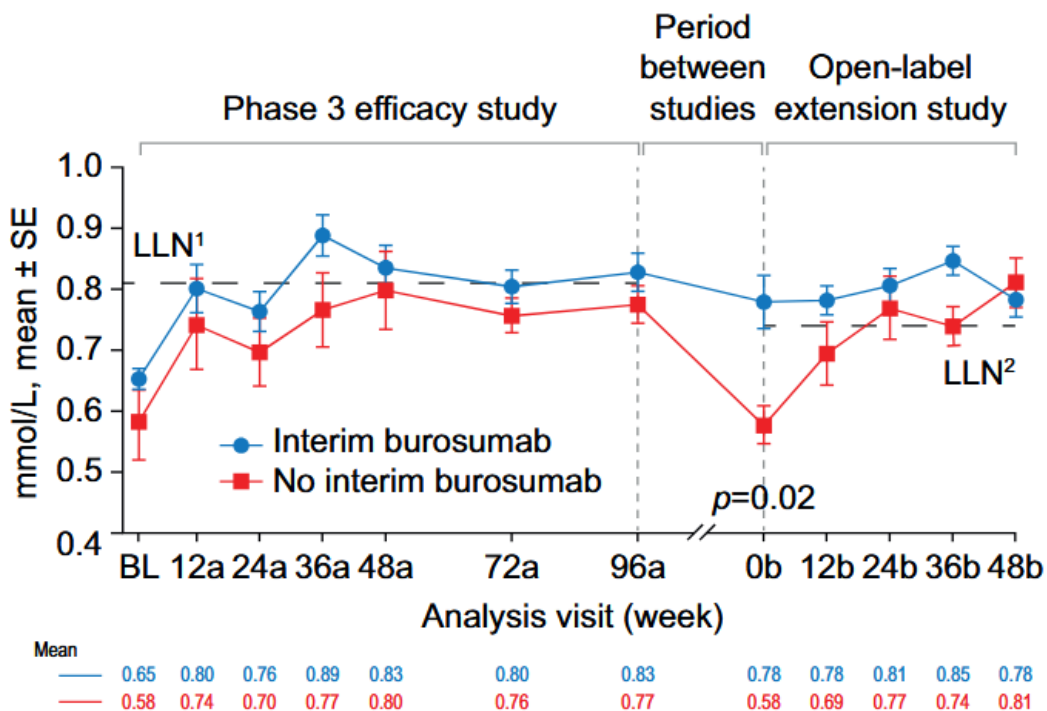
BUR02 oli CL303 3. faasi uuringu avatud jätku-uuring, mille eesmärk oli hinnata burosumabi pikaajalist ohutust ja efektiivsust täiskasvanud XLH-patsientidel kuni 144 nädala jooksul (96 nädalat CL303 + 48 nädalat BUR02). Uuringusse kaasati 31 patsienti, kellel püsis seerumi fosfaadi tase üle normi alampiiri jätkuperioodi vältel ning fosfaadi normaliseerumine oli kooskõlas TmP/GFR paranemisega.

Burosumabi mõju seerumi fosfaadile säilis, samuti näidati mõju vähenemist patsientidel, kes katkestasid burosumabi ravi.

---

<sup>12</sup> Portale et al. Continued Beneficial Effects of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphatemia: Results from a 24-Week Treatment Continuation Period After a 24-Week Double-Blind Placebo-Controlled Period. *Calcif Tissue Int.* 2019 Sep;105(3):271-284.

Joonis 1. Burosumabi ravi katkestamise mõju seerumi fosfaadi sisaldusele.



Sinisega on tähistatud patsientide alampopulatsioon, kes said burosumabravi kahe uuringu vahelisel perioodil (n=23) ning punasega on tähistatud ravis pausi teinud patsientide alampopulatsioon (n=7).

Pikaajalise ravi käigus säilisid ka kliinilised paranemised: vähenesid valu ja väsimus (BPI, BFI), paranes liigesejäikus ja füüsiline võimekus (WOMAC) ning suurenes kõnnivõime 6-minutilisel kõnnitesti; samal ajal vähenes valuvaigistite ja opioidide kasutamine. CL303 uuringu alguses kasutas valuvaigisteid 81% patsientidest (25/31) ja BUR02 uuringu lõpuks 48% (15/31). Opioidide kasutamine vähenes 26%-lt algtaasel 13%-ni BUR02 uuringu lõpus (48b nädalal).

**CL-304** oli väike (n=14), avatud 3. faasi uuring XLH-ga täiskasvanutel, kuhu kaasati võrreldes CL-303-ga raskema luu-fenotüübiga patsiendid ning mille fookus oli osteomalaatsia paranemisel luubiopsiate alusel (keskendudes burosumabi luutasandi toimemehhanismi tõendamisele). CL-304 näitas, et burosumab parandab luu mineraliseerumist, vähendades osteoidi hulka ja paksust. Mõlemas uuringus (CL-303 ja -304) normaliseeris burosumab seerumi fosfaadi ja oli hästi talutav.

Reaalelu-uuringud USAs<sup>13</sup> ja Suurbritannias<sup>14</sup> toetasid uuringute leide.

<sup>13</sup> Florenzano P, Imel EA, Khan AA, Li Z, Vincent M, Nomura T, et al. Real-world effectiveness of burosumab vs oral phosphate and active vitamin D in adults with X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2025;40: 973–986.

<sup>14</sup> Bubbear J, Lachmann R, Murphy E, Krishna G, Clunie GPR, Walsh J, et al. Real-World Effectiveness of Burosumab in Adults with X-Linked Hypophosphataemia (XLH) in the UK. *Calcif Tissue Int.* 2025;116: 122.

Tabel 1. Võrdlev kokkuvõte CL303 ja BUR02 uuringute lõpptulemustest (andmelõige jaan 2021) ning USA reaalelu andmetest

Tulemusnäitaja	CL303 (N=31) 96. nädal	BUR02 (N=31) 48. nädal	USA Florenzano 2025 (N=65) 52 nädalat
Paastuseerumi fosfaat (keskmine), mmol/L	0,82	0,79	0,78
LS-keskmine muutus algtasemest BPI suurima valu skooris	-1,77	-1,82	na
LS-keskmine muutus algtasemest WOMAC jäikuse alaskaala skooris	-21,39	-22,93	-10,16
LS-keskmine muutus algtasemest kuni 96. nädalani WOMAC füüsilise funktsiooni alaskaala skooris	-17,38	-18,03	-5,68
LS-keskmine muutus algtasemest BFI skooris	-1,75	-2,14	na
LS-keskmine muutus algtasemest 6- MWT-s (valikuline)	47,67	51,90	na

**BFI** - Brief Fatigue Inventory-Patsient hindab oma väsimust skaalal 0–10, kus 0 = väsimust ei ole ja 10 = äärmiselt tugev väsimus; **BPI** - Brief Pain Inventory - BPI koosneb kahest põhiosast: 1.valu raskusaste (pain severity): – halvim, vähim, keskmine ja praegune valu; 2.valu mõju (pain interference)– kuidas valu mõjutab igapäevaelu (nt liikumine, töö, uni, meeleolu); kasutatakse skaalat s 0–10, kus 0 = valu puudub ja 10 = kõige tugevam kujuteldav valu; **LS**-least squares- väikseimate ruutude meetodil hinnatud muutust; **6MWT** - Six-Minute Walk Test-mõõdetakse meetrites; test annab infot: füüsilise vastupidavuse, funktsionaalse seisundi ja südame-, kopsu- ja lihasfunktsiooni kohta; **WOMAC** - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index - koosneb kolmest osast: 1.Valu (Pain) – 5 küsimust; 2. Jäikus (Stiffness) – 2 küsimust; 3. Funktsioon (Physical Function) – 17 küsimust; vastused antakse tavaliselt: Likerti skaalal (nt 0–4) või visuaalsel analoogskaalal (VAS). Kõrgem skoor tähendab tavaliselt: rohkem valu, jäikust ja kehvemat funktsiooni.

### 1.3. Alternatiiv

Täiskasvanutel on praegu kasutusel asendusravi suukaudsete fosfaatide ja aktiivsete D-vitamiini analoogidega:

- Kaltsitriool (A11CC04) on saadaval soodusravimite nimekirja kaudu (50% soodusmäär);
- Fosfaadid (A12CX83) on hetkel müügiloata, on saadaval ja hüvitatud arsti taotlusega.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Burosumabi manustatakse subkutaanse süstina iga 4 nädala järel annuses 1,0 mg/kg kehakaalu kohta (ümardatud lähima 10 mg-ni; maksimaalselt 90 mg). Burosumabi 10mg N1 hinnaks ilma tagasimakseta on ■ eurot hulgimüügihinnas käibemaksuga (hulgimüügi ostuhind km-ta ■). Teenuse 269R alusel on burosomabi 10mg hinnaks koos tagasimaksega ■ eurot. Taotleja mudeli alusel vajab patsient üheks tsükliks keskmiselt ■ mg ja aastas ■ mg ehk keskmiselt ■ viaali

(10mg) burosumabi. Aastane kulu ühele patsiendile (koos tagasimakse arvestusega) on seega ■eurot (33kg puhul ■eurot, 70kg kehakaalu korral ■eurot ja 90+kg puhul ■eurot).

Burosumabi hulгимüügi ostuhinnad km-ta on teada kolmeteistkümnes Euroopa riigis ning on 10mg kohta vahemikus 1725,73 kuni 3387,67 eurot. Tuleb arvestada ka sellega, et eelmainitud hindade osas võib olla rakendatud peidetud allahindluse mehhanisme.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Kanada CADTH<sup>15</sup>** soovitas 2025. aastal burosumabi (Crysvita) hüvitamist X-liitelise hüpofosfateemia (XLH) raviks täiskasvanutel tingimusel, et saavutatakse hinnalangus. CADTH leidis, et burosumab parandab võrreldes platseeboga seerumi fosfaaditaset ning vähendas mõningaid sümptomeid, nagu valu, jäikus ja väsimus ning näitas potentsiaali luumurdude ravis. Samas rõhutati olulist ebakindlust patsiendipõhiste tulemusnäitajate ja pikaajalise kasu osas, sest pärast 48 nädalat said kõik patsiendid avatud jätkufaasis burosumabi ning kontrollrühm puudus. CADTH tõi esile, et majandusmudel sõltus tugevalt eeldustest pikaajalise raviefekti püsimisest, elukvaliteedi paranemisest ja võimaliku suremuse vähenemisest kohta. Burosumabi ICER (kulu ühe kvaliteediga korrigeeritud eluaasta kohta) võrreldes tavaraviga (SOC) oli CAD 1 680 920 QALY kohta ( $\approx$  1 550 000 EUR). Hüvitamise tingimused: **Crysvita't tuleks hüvitada üksnes täiskasvanud patsientide ( $\geq$  18 aastat) raviks, kellel on XLH diagnoos, mida toetavad täiskasvanute XLH-le iseloomulikud kliinilised tunnused, kinnitatud on PHEX-geeni variant ning kes ei ole seda ravi varem saanud.** Kui PHEX-geeni variant ei ole kinnitatud, saab XLH diagnoosi kinnitada seerumi intaktse fibroblastide kasvufaktori 23 (FGF23) taseme määramisega Kainose meetodil. Ravimi müügiloa hoidja peaks katma PHEX-geeni mutatsiooni testimise kulud ning vajaduse korral ka seerumi intaktse fibroblastide kasvufaktori 23 (FGF23) taseme määramise kulud, kui seda on vaja XLH diagnoosi kinnitamiseks. Patsientidel peab olema ka kindlaksmääratud neerufunktsiooni tase või vähenenud neerufunktsioon, kui on kinnitatud, et see ei ole tingitud nefrokaltsinoosist; esinema peab XLH-st või osteomalaatsiast tingitud luuvalu; pseudomurrud või osteomalaatsiaga seotud luumurrud; samuti ei tohi patsiendid olla saavutanud piisavat ravivastust konventsionaalse raviga (aktiivne D-vitamiin ja suukaudne fosfaat). Ebapiisav ravivastus või refraktaarsus konventsionaalsele ravile tähendab ühte järgmistest: radioloogiline tõendus osteomalaatsia kohta, mitteparanevad täielikud luumurrud või mitteparanevad mittetäielikud luumurrud pärast 1 aasta pikkust ravi või hüperparatüreoidismi või nefrokaltsinoosi teke. Ravi lõpetamise kriteeriumideks on hüperparatüreoidismi teke, nefrokaltsinoos, tühja kõhu hüpofosfateemia või röntgenuuringul tuvastatud luumurrud või pseudomurrud. Hüvitamist võib pikendada igal aastal nende patsientide puhul, kes ei vasta ravi lõpetamise kriteeriumidele.

**Ühendkuningriigi NICE<sup>16</sup>** soovitas 2024. aastal burosumabi XLH raviks täiskasvanutel tingimusel, et rakendatakse konfidentsiaalset allahindlust. NICE'i poolt käsitletud sihtrühmaks olid kõik täiskasvanud XLH-ga patsiendid, ravimi müügiloahoidja keskendus aga kitsamale patsientide rühmale kui müügiloa järgne näidustus: 18-aastased ja vanemad kinnitatud XLH diagnoosiga patsiendid, kellel esinevad kroonilise hüpofosfateemia sümptomid, sealhulgas

<sup>15</sup> CADTH 2024 Burosumab (Crysvita). Kättesaadaval veebilehel [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0818\\_Reassessment\\_Final\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0818_Reassessment_Final_Recommendation.pdf) Külastatud mai 2026

<sup>16</sup> NICE 2024. Burosumab for treating X-linked hypophosphataemia in adults. Kättesaadaval veebilehel: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta993> Külastatud mai 2026

vähemalt 4-punktiline tulemus Brief Pain Inventory (BPI) skaalal („viimase 7 päeva tugevaim valu”), ning kellele konventsionaalne ravi ei sobi kas talumatuse või ebapiisava efektiivsuse tõttu. NICE leidis, et burosumab parandab fosfaaditaset efektiivsemalt kui tavapärane ravi või platseebo ning võib parandada füüsilist funktsiooni ja vähendada valu. Tavapäraseks raviks peeti suukaudset fosfaati ja aktiivset D-vitamiini. NICE rõhutas siiski märkimisväärset ebakindlust pikaajalise kliinilise kasu, elukvaliteedi mõju ja võimaliku suremuse vähenemise osas. Komitee kritiseeris mudeli eeldusi, mille järgi burosumab vähendab XLH-ga seotud liigsuremust ning säilitab raviefekti kogu eluea jooksul. NICE leidis, et vaatamata ebakindlusele jäid ettevõtte ja ERG stsenaariumide ICER-id vahemikku, mida peeti NHS-i jaoks vastuvõetavaks, kuid täpsed ICER-id olid konfidentsiaalsed.

Tabel 2. ERG kriitika:

Teema	Ettevõtte lähenemine	ERG kriitika	Komitee otsus
<b>Vanus ja kehakaal</b> (burosumabil on kehakaalu põhine annustamine)	CL303 uuringu andmed (keskmine vanus 40 a, kaal 67,2 kg)	<i>UK early access</i> programmi andmed: 42,8 a, 70,3 kg	42,8 a, 70,3 kg
<b>Ravi lõpetamise kriteeriumid</b>	Burosumabravi jätkamiseks 2 kriteeriumit: seerumi fosfaaditaseme tõus üle normi alumise piiri 24. nädalaks ning WOMACi koguskoori paranemine 12 kuud pärast ravi alustamist. Katkestamine 16,9% (1. a) ja 3% edasi	Puudub uuringutes ravi lõpetamise reegel; WOMAC ei ole sobiv; eeldused ebakindlad ja sobimatud	Pole lõpetamise reeglit
<b>Ravi efekti vähenemine</b>	Erinevad eeldused suremusele ja haigestumusele; aeglasem mõju kadumine	Liiga optimistlik; eksperdid viitavad kiiremale toime kadumisele, eriti sümptomite osas	Sama eeldus efekti vähenemisele, suremusele ja haigestumusele
<b>Liigsuremus (HR)</b>	HR 2,88 (vanem uuring)	Eelistati HR 2,33 (uuem ja suurem andmestik); ettevõtte valik nõrgem	HR 2,33
<b>Mõju suremusele</b>	50% liigsuremuse vähenemine	Ei ole tõendatud; liiga spekulatiivne; realistlikumad on väiksemad mõjud	25% vähenemine
<b>Luumurdude vähenemine</b>	100% vähenemine (tasemele nagu üldrahvastik)	Tõendus puudub; tõenäoliselt ülehindab efekti; suur ebakindlus	100% vähenemine (tasemele nagu üldrahvastik)
<b>Elukvaliteedi modelleerimine</b>	WOMAC → EQ-5D; pikk ekstrapolatsioon (sh >96 nädalat)	Hilised andmed ebastabiilsed, väiksed valimid;	Välja arvata andmed >96 nädala kohta

		tulemused võivad olla moonutatud	
<b>Platseeboefekt</b>	Ei arvestanud	Võib üle hinnata raviefekti; oluline ebakindluse allikas	Arvestada platseeboefektiga
<b>Elukvaliteedi langus (disutility) luumurdudest</b>	Mõne luumurru eluaegne mõju	Võimalik ülehindamine ja topeltarvestus; mõju kestus peaks varieeruma	Mõju kestus varieerub vastavalt ekspertide arvamusele
<b>Hooldajate kasu</b>	2 hooldajat (kokku 20% kasu)	Võib olla üle hinnatud; piiratud tõendus; sobivam 1 hooldaja	1 hooldaja

**Sotimaa SMC<sup>17</sup>** soovitas 2023. aastal burosumabi sümptomaatiliste XLH-ga täiskasvanud patsientide raviks ultra-harva esinevate haiguste raamistikus. SMC tõi välja, et burosumab suurendas oluliselt seerumi fosfaaditaseme normaliseerumist võrreldes platseeboga, kuid pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kohta oli andmeid vähem kui 3 aasta ulatuses. Samuti puudusid otsesed võrdlused tavapärase raviga ning tõendid suremuse vähenemise kohta. SMC märkis, et elukvaliteedi andmetega kaasnes oluline ebakindlus. Baasanalüüsis oli burosumabi ICER £98 554 (≈ 115 000 €) /QALY kohta. Kulutõhususe hinnang sõltus tugevalt eeldustest pikaajalise raviefekti, elukvaliteedi paranemise ja suremuse vähenemise kohta, kuid vaatamata ebakindlusele peeti ravi ultra-harva esinevate haiguste kontekstis vastuvõetavaks.

### Kulutõhusus Eestis

Burosumabi kulutõhususe hindamiseks sümptomaatilistel XLH-ga täiskasvanutel Eesti tingimustes on esitatud Markovi mudel, mis võrdleb burosumabi ja standardravi (SoC). Standardravi koosneb konventsionaalsest ravist (suukaudne fosfaat ja aktiivne D-vitamiin) või toetavast ravist (best supportive care, BSC); patsientide jaotust raviviiside vahel mudelis otseselt ei modelleerita ning eeldatakse, et konventsionaalset ravi saavate patsientide osakaal on ajas püsiv (baasanalüüsis 47%, tuginedes CL001 andmetele). Burosumabi kasutamist hinnatakse **täiskasvanutel, kes ei ole seda ravi lapsepõlves saanud**, ning burosumabi saamise ajal konventsionaalset ravi ei kasutata, kuna see on vastunäidustatud. Mudel tugineb **CL303 ja BUR02 uuringute tulemustele**. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisont on eluaegne (kuni 100. eluaastani) ning kulud ja tulud on diskonteeritud 3,5% määraga aastas.

Burosumabi mõju kajastatakse mudelis kolmel viisil: (1) XLH-st tingitud liigsuremuse vähendamise kaudu, (2) elukvaliteedi paranemise kaudu (valu, väsimuse ja jäikuse vähenemine ning füüsilise funktsiooni paranemine, hinnatuna WOMAC-i põhjal ja teisendatuna EQ-5D kasulikkuse määradeks), ning (3) seerumi fosfaaditaseme normaliseerumisest tuleneva luumurdude (ning stsenaariumianalüüsis ka muude XLH-ga seotud tüsistuste) esinemissageduse vähenemise kaudu.

Taotleja baasstenaariumi tulemuseks (ICER) on 800 503 eurot ühe täiendava kvaliteetse eluaasta kohta, mudel on tundlik täiendava kasulikkuse väärtuse, liigsuremuse vähendamise eelduse, standardravi fosfaaditaseme normaliseerimise mõju ning ajahorisondi valiku suhtes, lisaks ka eelduse osas, kas arvestatakse hooldajatele ja pereliikmetele ülekanduvate mõjudega (spill-over) või mitte.

<sup>17</sup> SMC 2023. Kättesaadaval veebilehel: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/burosumab-crysvita-ultra-orphan-smc2514/>. Külastatud mai 2026

Tabel 3. Taotleja baasstsenaariumi tulemused

	Busosumab	SoC	Täiendav
Kulud	■ €	■ €	■ €
QALY	10,65	7,14	3,51
		<b>ICER/QALY</b>	<b>800 503 €</b>

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

A. Mudelis kasutatud ajahorisont (kuni 100. eluaastani) on ebarealistlikult pikk ning võib viia ravi pikaajalise mõju ülehindamiseni, arvestades, et kliiniliste uuringute jälgimisperiod oli kuni 96 nädalat. Viimasest tulenevalt kasutati Tervisekassa kordusanalüüsis 20-aastast ajahorisonti.

B. Kliinilistes uuringutes ei ole selgelt määratletud ravi lõpetamise reegleid. Tervisekassa nõustus NICE hinnanguga, et sellist kriteeriumit ei ole põhjendatud mudelis rakendada.

C. Tervisekassa nõustus NICE seisukohaga kasutada SoC liigsuremuse modelleerimisel riskitiheduste suhet 2,33, mis põhineb uuemal ja suuremal andmestikul, mitte taotleja valitud väärtust.

D. Taotleja eeldus, et burosumab vähendab liigsuremuse riski 50% võrra, ei ole piisavalt tõendatud ning on liiga spekulatiivne. Tervisekassa nõustus NICE lähenemisega kasutada realistlikumat hinnangut – ligikaudu 25% vähenemist.

E. Mudelis arvestatud hooldajate kasu (kokku 20% patsiendi kasust kahe hooldaja kohta) võib olla üle hinnatud ning sellel on piiratud tõendus. Tervisekassa nõustus NICE lähenemisega ning pidas põhjendatumaks arvestada ühe hooldajaga.

Tabel 4. Tervisekassa stsenaariumite tulemused (burosumab vs. SoC)

Kirjeldus	Täiendavad QALYd	Täiendavad kulud	ICER/QALY
A. Ajahorisont 20 aastat	2,86	■	867 379 €
B. Pole lõpetamise reeglit	4,19	■	798 931 €
C. SoC liigsuremus HR 2,33	3,78	■	843 413 €
D. Burosumabi 25% liigsuremuse ↓	3,50	■	870 574 €
E. 1 Hooldaja (spill-over)	3,23	■	870 618 €
<b>A+B+C+D+E</b>	<b>3,06</b>	■	<b>1 034 388 €</b>

Harvikaiguste ravimite rahastamise korral on Tervisekassa varasemalt lähtunud kindlast aastasest ravi maksumusest patsiendi kohta (kuni ■ €), mis antud ravimi korral on ületatud.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul saab Eestis viie aasta jooksul ravi burosumabiga kokku ■ täiskasvanud XLH-ga patsienti. Esimesel aastal alustab ravi ■ patsienti, seejärel lisandub igal järgneval aastal ■ patsient.

XLH on harvaesinev haigus, mille hinnanguline levimus täiskasvanutel on 0,67–1,33 juhtu 100 000 elaniku kohta ja kogu populatsioonis (täiskasvanud ja lapsed kokku) 1,7–4,8 juhtu 100 000 elaniku kohta<sup>18</sup>, mis vastab Eesti kontekstis ligikaudu 22–64 patsiendile. XLH diagnoosimisel kasutatakse koodi E83.3, mis hõlmab fosfori ainevahetushäireid laiemalt. Tervisekassa statistika alusel sai aastatel 2020–2025 diagnoosikoodiga E83.3 soodusravimeid üheksa patsienti ning aastatel 2024–2025 tervishoiuteenuseid 21 patsienti, kuid vaid osal neist on tegelikult XLH.

Aastatel 2021–2025 sai burosumabravi 7 last või noorukit, 2026 aasta juuni alguse seisuga saab ravi teenusega 269R 8 patsienti. Aja jooksul kasvavad need patsiendid täiskasvanuks ning võivad edaspidi vajada ravi ka täiskasvanueas, kuigi käesoleva taotluse fookuses on pigem patsiendid, kes alustavad burosumabravi täiskasvanueas.

Burosumabi ravi on pikaajaline ja üldjuhul eluaegne. Lõpetatud pikaajaliste uuringute põhjal on burosumabi kasutatud maksimaalselt [redacted] nädalat (ligikaudu [redacted] aastat).

Aastane kulu ühe patsiendi kohta (koos tagasimakse arvestusega) on [redacted] eurot (33 kg kehakaalu korral [redacted] eurot, 70kg kehakaalu korral [redacted] eurot ja üle 90 kg kehakaalu korral [redacted] eurot). Seitsme uue patsiendi ravikulu aastas oleks seega ligikaudu [redacted] eurot (maksimaalselt [redacted] eurot). Kokkuvõttes esineb patsientide arvu prognoosimisel ja kaalu arvestamisel märkimisväärne ebakindlus. Positiivse otsuse korral soovitab Tervisekassa sõlmida mahuleppe.

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravi peab alustama metaboolsete luuhaiguste ravis kogenud arst. Ravi tõhusust hinnatakse kliiniliste sümptomite paranemise ja luude radioloogiliste muutuste paranemise alusel.

Aruteluks on erinevad väljakirjutamise tingimused:

- Laiemad sarnaselt Ühendriikide NICE hinnangule: 18-aastased ja vanemad kinnitatud XLH diagnoosiga patsiendid, kellel esinevad kroonilise hüpofosfateemia sümptomid, sealhulgas vähemalt 4-punktiline tulemus Brief Pain Inventory (BPI) skaalal („viimase 7 päeva tugevaim valu”), ning kellele konventsionaalne ravi ei sobi kas sobimatuse, talumatuse või ebapiisava efektiivsuse tõttu. Sealhulgas kolm võimalikku alarühma:
  - A. 18-aastased ja vanemad patsiendid, kes alustavad burosumabravi esmakordselt täiskasvanueas;
  - B. patsiendid, kes on saanud burosumabi alla 18-aastaselt ning lõpetanud ravi siis, kui nende luude kasv peatus, kooskõlas juhistega burosumabi kasutamiseks laste ja noorukite XLH ravis;

<sup>18</sup> 1-9 juhtu 100 000 kohta <https://www.orpha.net/en/disease/detail/89936?name=89936&mode=orpha>

C. patsiendid, kes on saanud burosumabi alla 18-aastaselt ning lõpetanud ravi muudel põhjustel kui luude kasvu lõppemine.

- Rangemad sarnaselt Kanada hinnangule: üksnes täiskasvanud patsientide ( $\geq 18$  aastat) raviks, kellel on XLH diagnoos, mida toetavad täiskasvanute XLH-le iseloomulikud kliinilised tunnused ning kinnitatud PHEX-geeni variant, ja kes ei ole seda ravi varem saanud. Kui PHEX-geeni variant ei ole kinnitatud, saab XLH diagnoosi kinnitada seerumi intaktse fibroblastide kasvufaktori 23 (FGF23) taseme määramisega Kainose meetodil.
  - Patsientidel peab olema ka kindlaksmääratud neerufunktsiooni tase või vähenenud neerufunktsioon, kui on kinnitatud, et see ei ole tingitud nefrokaltsinoosist;
  - Esinema peab XLH-st või osteomalaatsiast tingitud luuvalu; pseudomurrud või osteomalaatsiaga seotud luumurrud;
  - Teise ravivalikuna: ei saavutanud piisavat ravivastust konventsionaalsele ravile (aktiivne D-vitamiin ja suukaudne fosfaat): radioloogiline tõendus osteomalaatsia kohta, mitteparanevad täielikud luumurrud või mitteparanevad mittetäielikud luumurrud pärast 1 aasta pikkust ravi; või hüperparatüroidismi või nefrokaltsinoosi teke.
  - Lõpetamise kriteeriumideks on hüperparatüroidismi teke, nefrokaltsinoos, tühja kõhu hüpofosfateemia või röntgenuuringul tuvastatud luumurrud või pseudomurrud. Hüvitamist võib pikendada igal aastal nende patsientide puhul, kes ei vasta ravi lõpetamise kriteeriumidele.

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	X-liitelise hüpofosfateemia ravi burosumabiga täiskasvanutele, neljanädalane ravikuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Kyowa Kirin AB	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Puuduvad	
<b>Kulutõhusus</b>	Taotleja baasstenaariumi järgi annab burosumab 3,51 täiendavat QALYt võrreldes SoC ning ICER on 800 503 EUR/ QALY	Tervisekassa baasstenaariumi järgi annab burosumab 3,06 täiendavat QALYt võrreldes SoC ning ICER on 1 034 388 EUR/ QALY Harvikaiguste ravimite rahastamise korral on Tervisekassa lähtunud kindlast aastasest ravi maksumusest patsiendi kohta (kuni ■€), mis antud ravimi korral on ületatud
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis ■	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	13 neljanädalast kuuri
<b>Teenuse piirhind</b>	■EUR (■-■EUR)	Kaalupõhine manustamine – taotleja mudeli järgi vajab patsient keskmiselt

		■, mille hinnaks on ■EUR (kuid 33kg nooruki kuuri maksumus on ■EUR ning 90+kg patsiendi kuuri maksumus on ■EUR)
<b>Kohaldamise tingimused</b>	18-aastased ja vanemad kinnitatud XLH diagnoosiga patsiendid, kellel esinevad kroonilise hüpofosfateemia sümptomid, sealhulgas vähemalt 4-punktiline tulemus Brief Pain Inventory (BPI) skaalal („viimase 7 päeva tugevaim valu”), ning kellele konventsionaalne ravi ei sobi kas sobimatuse, talumatuse või ebapiisava efektiivsuse tõttu.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Maksimaalselt ■eurot	Aastane müügi maht ■ patsiendi korral raviks vajaliku maksimaalse 90mg annusega. Raske prognoosida.
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Kyowa Kirin AB taotleb uue ravimiteenuse „X-liitelise hüpofosfateemia ravi burosumabiga täiskasvanutele, neljanädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Rahvusvaheliste ekspertide konsensuse alusel soovitatakse burosumabi kasutada sümptomaatilistel täiskasvanud patsientidel teise rea ravina juhul, kui standardravi ei anna piisavat efekti või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid.</p> <p>Burosumabi ohutust ja efektiivsust antud näidustusel on uuritud III faasi uuringutes CL303 ja CL304, jätku-uuringus BUR02 ning kahes reaalelu uuringus. Burosumab parandab fosfaaditaset efektiivsemalt kui tavaravi või platseebo ning võib parandada füüsilist funktsiooni ja vähendada valu; lisaks on ravim näidanud potentsiaali luumurdude ja pseudomurdude paranemise soodustamisel.</p> <p>Tervisekassa kulutõhususe analüüsi kohaselt annab burosumab võrreldes standardraviga täiendavalt 3,06 kvaliteediga korrigeeritud eluaastat (QALY), kulutõhususe määr on 1 034 388 eurot QALY kohta. Ühe patsiendi ravimisega kaasnev lisakulu ületab harvikaiguste korral aktsepteeritavat ■€ piiri. Prognoositav burosumabi kasutatavate täiskasvanud patsientide arv aastas on ■ ning ravimi hüvitamisega kaasnev aastane lisakulu ulatub ■euroni.</p>	