

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Varajase Alzheimeri tõve ravi lekanemabiga, üks manustamiskuuri
<b>Taotluse number</b>	1742
<b>Kuupäev</b>	Aprill 2026

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

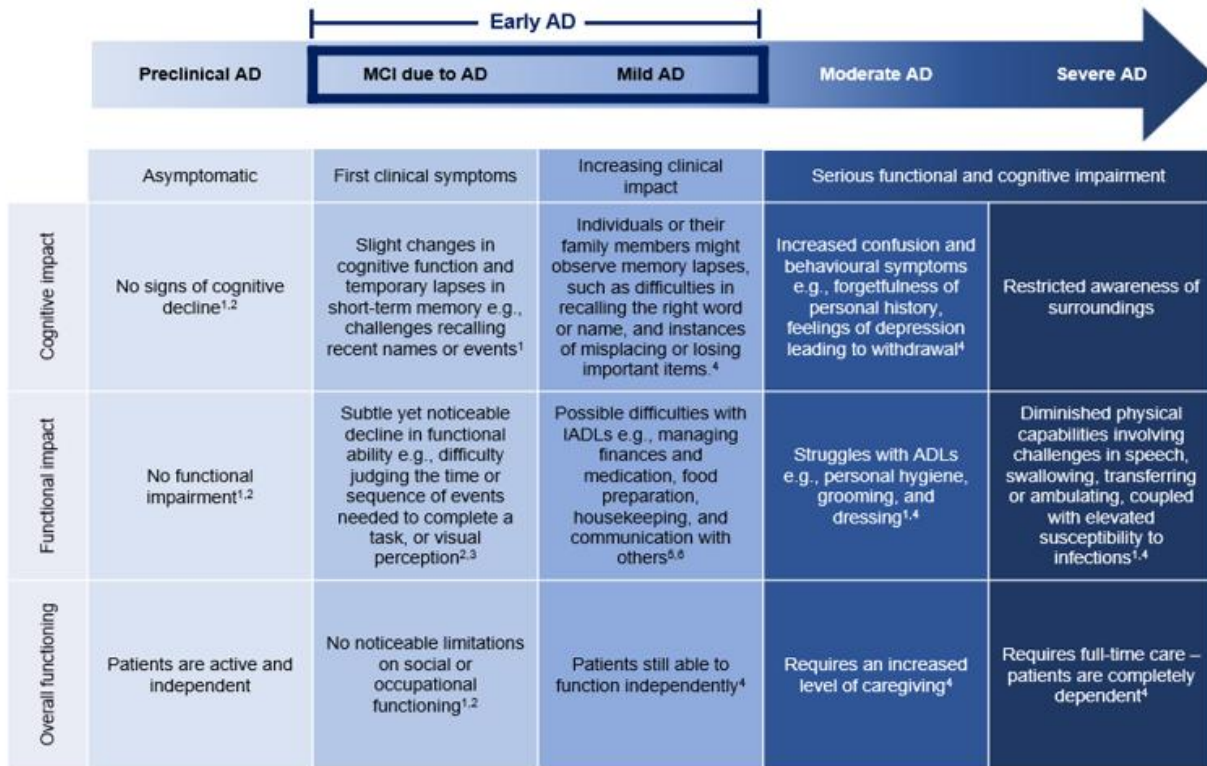
CentralPharma Communications OÜ (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse ravimi Leqembi (lekanemab) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanud patsientidele, kellel on kliiniliselt diagnoositud Alzheimeri tõvest (varajane Alzheimeri tõbi) kerge kognitiivne häire ja kerge dementsus, ning kes on apolipoproteiin E ε4 (APOE4) mittekandjad või heterosügootid kinnitatud amüloidse patoloogiaga (RHK-10 diagnoosikoodid F00 ja G30). Taotletav näidustus vastab ravimi Leqembi näidustusele<sup>1</sup>.

Alzheimeri tõbi (AT) on krooniline, progresseeruv neurodegeneratiivne haigus, mis on kogu maailmas kõige sagedasem dementsuse vorm ja peamine kognitiivsete häirete põhjus vähemalt 65-aastaste inimeste seas. Haiguse progresseerumisel kaotavad patsiendid järk-järgult iseseisva toimetulekuvõime ning muutuvad täielikult sõltuvaks teiste inimeste hooldusest. Mitmed tõendid viitavad sellele, et toksiliste amüloid-beeta (Aβ) naastude kuhjumine käivitab Alzheimeri tõvele iseloomuliku patoloogia, sealhulgas põletikulised protsessid, oksüdatiivse stressi, sünapside kahjustuse, neurofibrillaarsete kämpude tekke ja närvirakkude surma. Alzheimeri tõvega on seotud APOE geeni polümorfism. Geen paikneb 19. kromosoomis ja kodeerib lipiidide ainevahetuses osalevat valku. Isikutel, kellel on mõlemad APOE4 alleelid (homosügootsed kandjad), on AT risk võrreldes mittekandjatega kuni 15 korda suurem; ühe alleeli kandjatel (heterosügootsed) on risk ligikaudu 3 korda suurem. Alzheimeri tõbi kulgeb mitmes selgelt eristatavas etapis: prekliiniline AT, AT tõttu esinev kerge kognitiivne häire (*mild cognitive impairment*, MCI), kerge AT, mõõdukas AT ja raske AT (joonis 1). Kuigi sümptomid ilmnevad sageli alles kerge kognitiivse häire staadiumis, on selle seisundiga patsientidel juba siis madalam elukvaliteet, suurenenud psühhiaatriline koormus (nt depressioon) ja vähenenud sotsiaalne aktiivsus. Haiguse süvenedes langeb elukvaliteet veelgi ning halvenevad kognitiivsed funktsioonid (nt mälu kaotus, luulud, impulsiivne käitumine) ning iseseisvus väheneb, mis suurendab hooldusvajadust. Alzheimeri tõbi progresseerub prekliinilises ja prodromaalses faasis aeglaselt, kuid pärast haiguse varajasi staadiumeid kiireneb progresseerumine eksponentsiaalselt.

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/leqembi-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/leqembi-epar-product-information_et.pdf)

## Joonis 1. Alzheimeri tõve staadiumid

AD: Alzheimeri tõbi; ADL: igapäevatoimingud (*activities of daily living*); IADL: instrumentaalsed igapäevatoimingud (*instrumental activities of daily living*); MCI: kerge kognitiivne häire (*mild cognitive impairment*)



Globaalsete andmete kohaselt on vanuses  $\geq 50$  aastat Alzheimeri tõve kumulatiivne esinemissagedus 324 juhtumit (95% CI: 228; 460) 10 000 inimese kohta. Hinnanguliselt mõjutab AT-st tingitud dementsus 3-4% töö- või pensionieas täiskasvanutest. Täpne Alzheimeri tõvega inimeste arv Eestis ei ole teada, kuna haigus on aladiagnoositud. Hinnanguliselt oli 2018. aastal Eestis 22 942 dementsuse (mistahes põhjusel) juhtumit, mis on prognooside järgi 2050. aastaks tõusmas 35 394-ni<sup>2</sup>. Toetudes Eesti rahvastiku statistikale, oli 2025. a üle 50-aastaseid inimesi 549 836. Seega võib AT esineda hinnanguliselt 16 495-21 993 inimesel (3-4%, globaalne keskmine). Alzheimeri tõvest põhjustatud dementsust (RHK-10 kood F00) diagnoositakse Eestis igal aastal keskmiselt 119 uuel inimesel (aastatel 2018-2024)<sup>3</sup>.

Dementsuse tõttu suuremus on aja jooksul järjekindlalt suurenenud, osaliselt elanikkonna kasvu ja vananemise tõttu, enam kui kahekordistudes aastatel 1990-2016<sup>4</sup>. Prognoositakse, et 2040. aastaks põhjustab dementsus rohkem surmajuhtumeid kui vähk<sup>5</sup>. Alzheimeri tõvega patsientide suuremus

<sup>2</sup> Dementia in Europe Yearbook 2019. Estimating the prevalence of dementia in Europe. [https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer\\_europe\\_dementia\\_in\\_europe\\_yearbook\\_2019.pdf](https://www.alzheimer-europe.org/sites/default/files/alzheimer_europe_dementia_in_europe_yearbook_2019.pdf)

<sup>3</sup> TAI statistika. PKH1: Psühhiaatri poolt ambulatoorselt konsulteeritud isikud diagnoosi, soo ja vanuserühma järgi. [https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas\\_02Haigestumus\\_05Psyhikahaired/PKH1.px/](https://statistika.tai.ee/pxweb/et/Andmebaas/Andmebaas_02Haigestumus_05Psyhikahaired/PKH1.px/)

<sup>4</sup> GBD Dementia Collaborators. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* Jan 2019;18(1):88-106. doi:10.1016/S1474-4422(18)30403-4.

<sup>5</sup> Etkind SNB et al. (2017). How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Medicine*, 15(102)doi:10.1186/s12916-017-0860-2.

suureneb haiguse raskusastme suurenedes. Seetõttu võib inimeste pikaajaline hoidmine haiguse kergemates staadiumides aidata neil elada kauem ja tervemalt.

## 1.2. Taotletav teenus

Lekanemab on IgG1 monoklonaalne antikeha, mis on suunatud beetaamüloidi lahustuvate ja lahustumatute agregeerunud vormide vastu ning vähendab beetaamüloidi naaste<sup>1</sup>. Ravi peab alustama ja jälgima Alzheimeri tõve diagnoosimise ja ravimise kogemustega arst, kellel on õigeaegne juurdepääs MRT uuringule. MRT uuringud on vajalikud diferentsiaaldiagnostika jaoks enne ravi alustamist ja ravi ajal ARIA kõrvaltoimete (*Amyloid-Related Imaging Abnormalities*) hindamiseks. ARIA võib olla tursega (ARIA-E), mida saab näha MRT-uuringul ajuturse või vao efusioonina, ja hemosideriiniladestusega (ARIA-H), mis hõlmab mikrohemorraagiat ja pindmist sideroosi. Lisaks on enne raviga alustamist oluline ära määrata APOE4 genotüüp ja testida patsienti amüloidpatoloogia osas, sest ravi võib alustada ainult APOE4 mittekandja või kellel on heterosügootne staatus ning patsiendil peab olema kinnitunud amüloidpatoloogia. Genotüüpilise piirangu tegi Euroopa Raviamet arvestades ARIA kõrvaltoimete suurenenud riskiga kahe APOE4 koopiaga patsientidel<sup>6,7</sup>. Lekanemabi soovitatav annus on 10 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna intravenoosse infusioonina üks kord iga 2 nädala järel. Ravi lekanemabiga tuleb katkestada, kui patsiendil kujuneb välja mõõdukas Alzheimeri tõbi.

Lekanemabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus Clarity AD<sup>8</sup>, mis kestis kokku 18 kuud ja viidi läbi 50-90-aastaste varase algusega Alzheimeri tõvega (kerge kognitiivne häire või kerge dementsus tingitud Alzheimeri tõvest) patsientide seas, kellel oli kinnitatud amüloidse patoloogia olemasolu (PET või CSF alusel).

Kokkuvõttes viitavad uuringutulemused, et lekanemabil on statistiliselt oluline toime ning see aeglustab Alzheimeri tõve progresseerumist võrreldes platseeboga, samas jääb küsitavaks lekanemabi toime kliiniline olulisus. Rühmadevahelised erinevused on küll olemas, kuid pigem tagasihoidlikud, mistõttu tekib küsimus, kuivõrd see statistiline erinevus väljendub patsiendi jaoks tajutavas igapäevase toimetuleku säilitamises võrreldes tavapärase käsitlusega.

## AT ravijuhised

Ravijuhis	Aasta	Esmavaliku ravi
Eesti ravijuhend „Alzheimeri tõve diagnostika ja ravi“ <sup>9</sup>	2017	Kerge dementsusega Alzheimeri tõvega patsientidel alustage ravi atsetüülkoliinesteraasi inhibiitoriga (AChEI), tõstes ravimi annust maksimaalselt talutava annuseni. Olenemata dementsuse raskusastmest võib

<sup>6</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi>

<sup>7</sup> Leqembi - EPAR - Public assessment report. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqembi-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/leqembi-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>8</sup> Van Dyck, C.H. et al. (2023). Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. The New England Journal of Medicine, 388(1):9-21. doi: 10.1056/NEJMoa2212948.

<sup>9</sup> <https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/202/alzheimeri-tove-diagnostika-ja-ravi>

		<b>AChEI kõrvaltoimete mittetalumise korral</b> vahetada ravi <b>memantiini</b> vastu.
<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> <sup>10</sup>	<b>2018</b>	Kerge kuni mõõduka AT korral <b>AChEI</b> donepesiil, galantamiin ja rivastigmiin. <b>Memantiin</b> mõõduka ja raske AT korral või <b>AChEI mittesobivusel</b> .
<i>The Alzheimer's Project Clinical Roundtable</i> <sup>11</sup>	<b>2024</b>	Kerge AT korral on osutunud efektiivseks <b>AChEI</b> – donepesiil, rivastigmiin ja galantamiin. <b>Memantiin</b> on näidanud väikest kasu kognitsiooni ja käitumise puhul mõõduka kuni raske AT korral. Soovitatakse kaaluda <b>monoklonaalseid antikehi (lekanemab, donanemab)</b> varajases AT staadiumis, kus need võivad aeglustada haiguse progresseerumist. Samas tuleb arvestada ARIA riskiga.
<i>Alzheimer's Association soovitused</i> <sup>12</sup>	<b>2024</b>	Sümptomite ravimiseks kasutatavad ravimid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AChEI:</b> donepesiil (kerge kuni raske AT), rivastigmiin (kerge kuni mõõdukas AT), galantamiin (kerge kuni mõõdukas AT), bensgalantamiin (kerge kuni mõõdukas AT);</li> <li>• glutamaadi regulaatorid: memantiin (mõõdukas kuni raske AT)</li> <li>• kombinatsioonravi – donepesiil + memantiin (mõõdukas kuni raske AT)</li> </ul> Haiguse kulgu muutvad ravimid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• donanemab</li> <li>• lekanemab</li> </ul>

### 1.3. Alternatiiv

Hetkel on Alzheimeri tõvega patsientidele kättesaadav peamiselt sümptomaatiline ravi donepesiili ja memantiiniga. Lisaks kasutatakse AT diagnoosiga patsientidel ka teisi ravimeid haiguse käigus tekkivate käitumis- ja psühhiaatriliste sümptomite leevendamiseks (nt antipsühhootikumid ja antidepressandid). Kõik nimetatud ravimid on patsientidele kättesaadavad 50% soodusmääraga. 2025. a kasutas G30 (Alzheimeri tõbi) ja F00 (Alzheimeri tõvest tingitud dementsus) diagnoosiga patsientidest donepesiili ja memantiini kokku 2128 ravikindlustatut ning Tervisekassa tasus nende ravi eest ligikaudu 120 000 eurot. Kokku kasutas sama diagnoosiga patsientidest erinevaid

<sup>10</sup> NICE guideline: Dementia. Assessment, management and support for people living with dementia and their carers. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513207/>

<sup>11</sup> The Alzheimer's Project Clinical Roundtable. The Alzheimer's Project. Physician guidelines for screening, evaluation, and management of Alzheimer's disease and related dementias. <https://championsforhealth.org/wp-content/uploads/2024/06/Alzheimers-Clinical-Guidelines-2024-Booklet-WEB.pdf>

<sup>12</sup> <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/medications-for-memory>

ravimeid 2585 ravikindlustatut ning Tervisekassa kogukulu nende ravimitele oli ligikaudu 131 000 eurot.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Lekanemab (Leqembi) on saadaval kahes pakendis: 200 mg viaal (100 mg/ml 2 ml N1) ja 500 mg viaal (100 mg/ml 5 ml N1). Pakendite hulгимüügi ostuhinnad on vastavalt ■ eurot ja ■ eurot, mis teeb lõpphindadeks Tervisekassale vastavalt ■ eurot ja ■ eurot. Keskmise 80 kg kehakaaluga patsiendi puhul on üheks manustamiskorraks vajalik annus 800 mg, mis vastab ligikaudu kahele 500 mg viaalile. Ravimit manustatakse iga kahe nädala järel. Seega kulub ühe keskmise patsiendi kohta aastas kuni 52 500 mg viaali. Ühe manustamiskorra kulu Tervisekassale on ■ eurot ning aastane ravikulu ühe keskmise patsiendi kohta on ligikaudu ■ eurot.

Siaa lisanduvad kulud, mis tulenevad ravimi SPC nõuetest, sealhulgas APOE4 genotüpiseerimine (mis ei ole hetkel tavapraktika osa), MRT-uuringud ARIA kõrvaltoimete jälgimiseks ning uuringud amüloidse patoloogia kinnitamiseks.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Asutus	QALY	ICER	Kommentaariid
<b>Kanada (CADTH), 2026<sup>13</sup></b>	0,45 (rahastaja perspektiiv), 0,47 (ühiskonna perspektiiv)	288 760\$/ 178 482 eur (rahastaja perspektiiv), 265 505\$/ 164 055 eur (ühiskonna perspektiiv)	Lekanemabi <b>hüvitamist ei toetata</b> , kuna ravimi kliiniline kasu on ebakindel ja pigem tagasihoidlik ning tõendite kindlus madal metodoloogiliste piirangute tõttu. Raviga kaasnevad ohutusriskid (nt ARIA) ja märkimisväärne jälgimisvajadus, mis suurendab tervishoiusüsteemi koormust (nt APOE genotüpiseerimine ja regulaarne MRT-monitooring). Lisaks sisaldas kulutõhususe analüüs mitmeid eeldusi, mis võisid ravimi kasu üle hinnata ja kulusid alahinnata (nt ravitoime püsimine pärast ravi lõpetamist, haiguse taandumise eeldus, kulude alahindamine ja hooldajate koormuse ebapiisav arvestamine).
<b>Suurbritannia (NICE), 2026<sup>14</sup></b>	Pole konkreetselt väljatoodud, ainult mainitud, et kasu väike	81 163£/ 93 262,37 eur	Lekanemabi <b>hüvitamist ei toetata</b> , kuna olemasolevad tõendid ei näita, et ravim oleks antud patsiendirühmas kulutõhus. Ravimil on tagasihoidlik kliiniline kasu koos kõrgete ravikulude ning intensiivse jälgimisvajadusega.

<sup>13</sup> 2026.02: [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0822-Leqembi\\_DRAFT\\_Rec.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0822-Leqembi_DRAFT_Rec.pdf)

<sup>14</sup> 2026.03: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11220/documents/consultation-document>

Šotimaa (SMC), 2025 <sup>15</sup>	Ei ole välja toodud	£34,118- 39 181,96 367,17 eur	£60,402/ - 69	Lekanemabi hüvitamist ei toetata, kuna ravimi kliiniline kasu on ebakindel ja pigem tagasihoidlik. Põhiuuring kestis lühikest aega ning OLE uuringu tulemusi ei saanud pidada kaudse võrdluse tõttu usaldusväärseteks. Kulutõhusust peeti ebakindlaks. Mudeli puuduseks oli nt pikk ajahorisont (uuring kestis ainult 18 kuud), ebaselgus ravitoime kestuse osas, AT paranemise eeldus, ebarealistlikud elukvaliteedi väärtused varases haigusstaadiumis ning ebakindlus, kuidas ravim võiks mõjutada hooldajaid.
Rootsi (TLV), 2025 <sup>16</sup>	Ei ole välja toodud	3,7-4,3 milj SEK (339 883,30 eur - 394 981,19 eur)		Kulutõhususanalüüsi ebakindlus on väga kõrge. Tulemused olid tundlikud raviefekti kestvuse osas, ravimi manustamiskulude osas ning elukvaliteedi näitajate osas. Lisaks toodi välja, et Leqembi kasutuselevõtt suurendaks oluliselt tervishoiusüsteemi koormust piiratud ressursside (nt MRT, personal) tõttu ning nõuaks lisainvesteeringuid, mida kulutõhususe analüüs ei arvesta. Hinnangus puudub otsene soovitus hüvitamise kohta.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, milles lekanemabi ravi võrreldi parima toetava raviga Alzheimeri tõvest tingitud kerge kognitiivse häire või kerge dementsusega patsientidel. Analüüs põhines enamasti 3. faasi Clarity AD uuringul ning kasutati Markovi mudelit, mis hõlmas kokku üheksat terviseseisundit (haiguse raskusastme, institutsionaliseerimise ja surma alusel). Patsiendid sisenesid mudelisse kerge kognitiivse häire või kerge Alzheimeri tõve staadiumis ning viibisid algselt kodus lähtudes Clarity AD uuringu populatsioonist. Ajahorisondiks valiti eluaegne periood (30 aastat) ning kulud ja tulud diskonteeriti määraga 3,5%. Lekanemabi raviga võideti **ühiskonna perspektiivist 2,31 QALY** ning ICER väärtus oli **23 211 €/QALY**. **Rahastaja perspektiivist oli QALY võit 2,31 ning ICER 26 393 €/QALY.**

Tervisekassal on mudeli osas järgmised tähelepanekud:

- **Ravikulud:**
  - Lekanemabi ravikulud – taotleja märgib, et 2026. aasta jaanuaris esitas Eisai Europe EMA-le müügiloa muudatuse, mille kohaselt minnakse pärast 18-kuulist lekanemabi

<sup>15</sup> 2025.06: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9259/lecanemab-leqembi-final-june-2025-for-website.pdf>

<sup>16</sup> 2025.12: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2025-12-16-halsoekonomisk-bedomning-av-leqembi.html?query=leqembi>

- ravi üle kahenädalaselt manustamisskeemilt kord kuus säilitusannusele. Sellest tulenevalt on mudelis eeldatud, et pärast 18 kuud saavad patsiendid lekanemabi ravi üks kord kuus. Tervisekassa hinnangul ei ole see lähenemine praegu põhjendatud, kuna tegemist on menetluses oleva muudatusega, mis ei ole veel jõustunud.
- Testimiskulud amüloidi määramiseks liikvoris – taotleja on märkinud testimise hinnaks 36,60 eurot ehk teenuse 6261 „Lumbaalpunktsioon“ piirhinna. Tervishoiuteenuse taotluse 1523 menetluse käigus selgus, et liikvori amüloiduuringu kodeerimine raviarvetele on asutuseti väga erinev<sup>17</sup>. Näiteks kodeeritakse seda teenus 66709 x 5 + teenus 6261 x 1 ( 28,32 x 5 + 37,55 = 179,15 eur) või teenus 66715 x 3 + teenus 6261 x 1 (134,06 x 3 + 37,55 = 439,73 eur). Seega on testimiskulud amüloidi määramiseks liikvoris mudelis alahinnatud.
  - Testimiskulud amüloidi määramiseks PET uuringul – taotleja on märkinud testimise hinnaks 65,15 eurot ehk teenuse 7990 „Peaaju kompuutertomograafia natiivis“ piirhinna. Taotluses 1523 on märgitud, et hetkel kasutatakse amüloidi määramiseks PET teel teenust 79450 „FDG-PET-uuring“ piirhinnaga 1 457,79 eur<sup>18</sup>. Seega on PET testimiskulud mudelis alahinnatud.
  - **Ajahorisont:** analüüs tugineb Clarity AD uuringule, mille jälgimisperiood oli 18 kuud. Taotleja esitas lisaks ka 48 kuu jälgimisandmed avatud jätku-uuringust, kuid need ei ole publitseeritud ning nende tõlgendamist piirab otsese võrdlusrühma puudumine (kaudne võrdlus ADNI jälgimisuuringu andmetega), mis suurendab ebakindlust. Arvestades põhiuuringu suhteliselt lühikest kestust, kaasneb 30-aastase ajahorisondi kasutamisega märkimisväärne ebakindlus, kuna enamik pikaajalisi tulemusi põhineb ekstrapolatsioonil. Lisaks on mudelis patsientide keskmine vanus 71,8 aastat, samas kui oodatav eluiga Eestis on ligikaudu 79,5 aastat<sup>19</sup>, mis seab küsimuse alla nii pika ajahorisondi kasutamise põhjendatuse. Tervisekassa hinnangul oleks asjakohasem kasutada lühemat ajahorisonti, näiteks 10 aastat. Sellele pöörasid tähelepanu ka SMC eksperdid, kes viisid stsenaariumanalüüsi läbi nii 10 kui ka 20-aastase ajahorisondiga.
  - **Patsientide keskmine vanus mudelis:** Tervisekassa 2025. aasta ravimikasutuse andmete põhjal oli donepesiili ja memantiini G30 ja F00 diagnoosiga patsientide keskmine vanus 81 aastat. Seetõttu võib mudelis kasutatud keskmine vanus (71,8 aastat) olla tegelikust kasutajaskonnast madalam ning ravi saajad võivad praktikas olla vanemad.
  - **Tagasiliikumine haiguse kergemasse staadiumisse:** taotleja lubas mudelis tagasiliikumist kergematesse haigusstaadiumitesse (*backward transitions*), tuginedes Clarity AD uuringu ja kirjanduse andmetele. Tervisekassa hinnangul ei ole selline eeldus asjakohane, kuna Alzheimeri tõbi on progresseeruv haigus ning haiguse kulg on üldjuhul ühesuunaline, liikudes kergemast staadiumist raskemasse. Selle tõstatasid ka SMC ja CADTH eksperdid.
  - **Üleminekutõenäosused ühest staadiumist teise:** mudelis on üleminekid arvatud patsientide jaotuse põhjal (*patient counts*), mis ei arvesta haiguse progresseerumise muutumist ajas. Nii NICE kui ka SMC eksperdid leidsid, et meetoodiliselt asjakohasem oleks kasutada mitmeseisundilist lähenemist (*multistate*).
  - **Lekanemabi ravi lõpetamine:** mudelis on eeldatud, et ravi lõpetatakse, kas haiguse progresseerumisel mõõduka ja raske staadiumini või patsiendi liikumisel

<sup>17</sup> [https://tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1523\\_lisaandmed\\_3\\_2023.pdf](https://tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1523_lisaandmed_3_2023.pdf)

<sup>18</sup> [https://tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1523\\_taotlus\\_avalik.pdf](https://tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2023/1523_taotlus_avalik.pdf)

<sup>19</sup> <https://stat.ee/et/uudised/ceesti-inimeste-oodatav-eluiga-795-aastat>

institutsionaalsesse hoolekandeesutusse. Tervisekassa hinnangul on esimene kriteerium põhjendatud, kuna see tuleneb otseselt SPC-st, kuid samas jääb küsitavaks, kui lihtne on seda tavapraktikas jälgida. Teine kriteerium ei ole asjakohane ning tuleks mudelist välistada, kuna institutsionaliseerimine ei tähenda automaatselt ravi lõpetamist ja see võib toimuda ka mittekliinilistel põhjustel (nt hooldaja puudumine või muud sotsiaalsed põhjused). Ka NICE ja SMC eksperdid tõid selle oma hinnangutes välja.

- **Lekanemabi raviefekti püsimine:** taotleja on mudelis eeldanud, et pärast ravi lõpetamist ja patsiendi jõudmist mõõduka raskusega Alzheimeri tõve staadiumisse ei kao raviefekt koheselt, vaid väheneb konservatiivselt 25% võrra. Tegemist on eeldusliku lähenemisega, kuna raviefekti kestus ja ulatus pärast ravi lõpetamist ei ole teada. Soovitatav oleks hinnata kulutõhusust ka stsenaariumis, kus raviefekt kaob täielikult kohe pärast patsiendi jõudmist mõõduka Alzheimeri tõve staadiumisse. Ka Rootsi eksperdid on kasutanud konservatiivset lähenemist, eeldades, et pärast ravi lõpetamist on haiguse progresseerumine mõlemas ravirühmas võrdne.
- **Patsientide kasulikkuse väärtused (*patient utilities*):** kerge kognitiivse häire ja kerge dementsuse kasulikkuse väärtused pärinevad Clarity AD uuringust, kus lekanemabi ja võrdlusravi rühmas on vastavad väärtused ■ ja ■ (kerge kognitiivne häire) ning ■ ja ■ (kerge dementsus). Nii Rootsi kui SMC ekspertide hinnangul on need väärtused tõenäoliselt ülehinnatud. Kui võtta kasulikkuse väärtused Landeiro et al (2020) uuringust, oleksid väärtused mõlemas staadiumis mõnevõrra madalamad: ■ kerge kognitiivse häire korral (mõlema ravi puhul) ja ■ kerge dementsuse korral (mõlema ravi puhul).
- **Hooldajate kasulikkuse väärtuste (*carer utilities*) mudeldamine:** taotleja on baasstsenaariumis kasutanud *additive* lähenemist, kus patsiendi ja hooldaja utiliidid summeeritakse igas tsüklis. Mudelis on alternatiivina esitatud ka *incremental approach*. NICE hinnangul oleks sobivam kasutada *incremental* lähenemist, mida ka taotleja tegi. SMC eksperdid hindasid samuti selle lähenemise mõju lekanemabi kulutõhususele. Antud sisendi suur mõju lekanemabi kulutõhususele viitab märkimisväärsele ebakindlusele tulemustes ning näitab, et tulemused on tugevalt tundlikud hooldajate *utility* väärtuste modelleerimisele.

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid, leidis Tervisekassa kordusanalüüsi käigus, et lekanemabi raviga võidetakse **0,52 QALY** ning **ICER QALY** kohta on vastavalt ühiskonna ja rahastaja perspektiivist **134 419 eurot ja 141 469 eurot**. Tulemused viitavad, et mudel on sisendite suhtes tundlik, mis muudab ravimi kulutõhususe hinnangu samuti ebakindlaks. Saadud tulemused on üldjoontes kooskõlas Kanada ja Suurbritannia analüüsidega ning hetkel ei saa sekkumist pidada kulutõhusaks.

		Ühiskondlik perspektiiv		Rahastaja perspektiiv	
		QALY võit	ICER QALY	QALY võit	ICER QALY
<b>1</b>	<b>Baasttsenaarium</b>	<b>2,31</b>	<b>23 211 €</b>	<b>2,31</b>	<b>26 393 €</b>
2	Lekanemabi ravikulud (säilitusravi 2x kuus)	2,31	35 254 €	2,31	38 436 €
3	Amüloidi testimiskulud [liikvorist 309,44 eur (179,15-439,73 eur keskmine) ja PET 1457,79 eur]	2,31	23 377 €	2,31	26 559 €
4	Ajahorisont 10 aastat	1,48	31 625 €	1,48	38 001 €
5	Patsientide vanus 81 aastat	1,58	35 055 €	1,58	37 652 €
6	<i>Backward transition</i> pole lubatud	2,1	26 323 €	2,1	29 331 €
7	Üleminekutõenäosused: <i>patient counts -&gt; multistate</i>	2,31	22 349 €	2,31	25 534 €
8	Lekanemabi ravi ei lõpetata patsiendi liikumisel hoolekandeesutusse	2,32	23 923 €	2,32	27 101 €
9	Lekanemabi raviefekt lõppeb patsiendi jõudmisel mõõdukasse AT staadiumisse (25% -> 100%)	2,12	24 371 €	2,12	28 017 €
10	<i>Patient utilities Landeiro et al (2020)</i>	2,23	24 135 €	2,23	27 444 €
11	<i>Carer utilities: additive -&gt; incremental</i>	1,2	44 587 €	1,2	50 698 €
<b>12</b>	<b>2+3+4+5+6+7+8+9+10+11</b>	<b>0,52</b>	<b>134 419 €</b>	<b>0,52</b>	<b>141 469 €</b>

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Täpne Alzheimeri tõvega inimeste arv ei ole tegelikult teada, kuna haigus on aladiagnostitud. Patsientide prognoosi arvutamisel võeti arvesse 2024. a soodusravimite statistika – G30 ja F00 diagnoosiga kasutas soodusravimeid kokku ca 2500 patsienti. Taotleja leidis, et lekanemabi ravile võiks Eestis sobida ca 353 patsienti ning igal aastal võiks ravile lisanduda juurde 17 patsienti. Arvutuskäik oli järgmine:

Tunnus	Osakaal	Olemasolevad patsiendid	Lisanduvad patsiendid	Viide
AT raviks sobilikud patsiendid	100%	2500	119	Tervisekassa 2024. a soodusravimite statistika
Varajane AT	50%	1250	60	Yuan 2021 <sup>20</sup>
Aβ+ varajane AT	83%	1038	49	Amüloidne patoloogia tuvastati 87% PET ja 79% CSF uuringutel kliinilise AT dementsusega patsientidel; Jansen 2022 <sup>21</sup>
APOE4 mittekandjad või	85%	882	42	Emrani et al 2020 <sup>22</sup> (15% patsientidest on APOE4 homosügootid)

<sup>20</sup> Yuan J et al. 2021. Severity Distribution of Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment in the Framingham Heart Study. *J Alzheimers Dis JAD*, 79: 807–817. doi:10.3233/JAD-200786

<sup>21</sup> Jansen WJ et al. 2022. Prevalence Estimates of Amyloid Abnormality Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. *JAMA Neurol*, 79: 228–243. doi:10.1001/jamaneurol.2021.5216

<sup>22</sup> Emrani S et al. 2020. APOE4 is associated with cognitive and pathological heterogeneity in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 12(1):141. doi:10.1186/s13195-020-00712-4

heterosügootsed kandjad				
Ei saa antikoagulantravi (antikoagulantravi on lekanemabi ravi ajal vastunäidustatud)	77%	679	32	Ali Babar 2022 <sup>23</sup>
Puudub tserebraalne amüloidi angiopaatia (CAA, cerebral amyloid angiopathy)	52%	353	17	Jäkel 2022 <sup>24</sup>

Arvestades tervishoiusüsteemi võimekust (MRT analüüsi järjekorrad) ja seda, et mitte kõik patsiendid ei ole valmis läbima regulaarseid MRT skaneeringuid, mis on vajalikud AT monitoorimiseks, eeldab taotleja, et esimesel raviaastal alustab lekanemabi raviga 10% patsientidest (n=35), teisel aastal on ravil 15% (n=70) kõigist sobilikest patsientidest, kolmandal aastal 20% (n=88) ja neljandal aastal 25% (n=105). Kuna Clarity AD uuringus ei saavutatud raviperioodi mediaani, eeldatakse, et kõik patsiendid, kes alustavad lekanemabi ravi, jätkavad raviga ka edasi. Soovitav lekanemabi annus on 10 mg kehakaalu kilogrammi kohta, manustatuna intravenoosselt iga kahe nädala tagant. Üks keskmine patsient kehakaaluga 80 kg vajab lekanemabi igal aastal 26 korda, igal manustamiskorral kulub ca 2 500 mg viaali ehk iga patsient vajab aastas ca 52 viaali 500 mg lekanemabi. Tervisekassa kulu järgmisel neljal aastal võiks olla järgmine:

	2027	2028	2029	2030
Ravil olevate patsientide arv	35	70	88	105
Leqembi 500 mg N1 hind	■	■	■	■
Viaale patsiendi kohta aastas	52	52	52	52
Viaale kokku aastas	1820	3640	4576	5460
Aastane kogukulu	■	■	■	■

Kuna AT patsientide arv on Eestis hetkel aladiagnoositud, võib uue ravivõimaluse kättesaadavuse korral lekanemabi ravi vajavate patsientide arv olla suurem ning eelarvemõju prognoositust kõrgem.

#### 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.

<sup>23</sup> Ali Babar B et al. 2022. Prevalence of oral anticoagulant use among people with and without Alzheimer's disease. BMC Geriatr, 22: 464. doi:10.1186/s12877-022-03144-x

<sup>24</sup> Jäkel L et al. 2022. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: A systematic review and meta-analysis. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc, 18: 10–28. doi:10.1002/alz.12366

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

Ravi peab alustama ja jälgima neuroloog. Ravi võib alustada täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt diagnoositud Alzheimeri tõvest (varajane Alzheimeri tõbi) kerge kognitiivne häire ja kerge dementsus. Enne ravi alustamist tuleb kinnitada amüloidi patoloogia ja APOE4 genotüüp. Enne ravi alustamist lekanemabiga on vajalik ravieelne MRT, et hinnata patsienti olemasoleva ARIA suhtes. Samuti on MRT vajalik enne 3., 5., 7. ja 14. infusiooni. Ravi on vastunäidustatud patsientidel, kellel on vere hüübimishäired, kes saavad antikoagulantravi või kellel on aju amüloidangiopaatia.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Varajase Alzheimeri tõve ravi lekanemabiga, üks manustamiskuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	CentralPharma Communications OÜ	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah	Sümptomaatiline ravi donepesiili ja memantiiniga
<b>Kulutõhusus</b>	Ebakindel, ei ole hetkelulutõhus.	Taotleja leidis, et lekanemabi raviga võidetakse 2,31 QALY ning ICER QALY oli vastavalt ühiskonna ja rahastaja perspektiivist 23 211 eurot ja 26 393 eurot. Tervisekassa leidis kordusanalüüsi käigus, et lekanemabi raviga võidetakse 0,52 QALY ning ICER QALY on vastavalt ühiskonna ja rahastaja perspektiivist 134 419 eurot ja 141 469 eurot.
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Patsientide arv Eestis esimesel neljal aastal vastavalt 35, 70, 88 ja 105.	Kuna AT patsientide arv on Eestis hetkel aladiagnoositud, võib uue ravivõimaluse kättesaadavuse korral lekanemabi ravi vajavate patsientide arv olla suurem.
	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 26	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 manustamiskorra hind TK-le ■■■	Manustamine sõltub patsiendi kehakaalust, arvatud 80-100 kg patsiendi kohta.
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Vajalikud	Vt 4.4
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu kõrge, esimesel neljal aastal vastavalt ■■■	

<p><b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b></p>	<p>CentralPharma Communications OÜ esitas taotluse ravimi Leqembi (lekanemab) lisamiseks Alzheimeri tõvest tingitud kerge kognitiivse häire või kerge dementsuse raviks. Alzheimeri tõbi on progresseeruv haigus, mis põhjustab olulist toimetuleku langust ning suurendab suremust haiguse süvenedes. Lekanemab vähendab beetaamüloidi ladestusi ning uuringud viitavad statistiliselt olulisele haiguse progresseerumise aeglustumisele, kuid toime kliiniline olulisus on tagasihoidlik. Praegu on ravi peamiselt sümptomaatiline ning uue ravivõimaluse lisandumine võiks pikendada kergemate haigusstaadiumite kestust. Samas ei ole ravim hetkel kulutõhus ning tulemused on tundlikud erinevate eelduste suhtes. Lisaks on eelarvemõju suur.</p>	
---	---	--