

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Liivalaia 36, ruum Päike; Tartu kontor, Spektri 6, ruum 218

17.06.2026 nr 6

Algus kell 11:00, lõpp kell 15:00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Getter Hark (Tervisekassa)
Helen Ilumets (Eesti Arstide Liit)
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Liis Rooväli (Tartu Ülikool)

Komisjoni korraldaja: Keeli Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)

Protokollija: Mari Reiman (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Brentuksimabvedotiini kasutamine IIB, III ja IV staadiumi Hodgkini lümfoomi esmavaliku ravis ehk BrECADD raviskeemis, taotlus nr 1727 (Lisa 1. Takeda Pharma OÜ ja Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, Tervisekassa arvamus, taotleja tagasiside);
2. Kroonilise hüpoparatreoidismi ravi subkutaanse palopepteriparatiidiga, taotlus nr 1733 (Lisa 2. Eesti Endokrinoloogia Seltsi taotlus, Tervisekassa arvamus, taotleja tagasiside);
3. Düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga patsiendi ravi beremageengeperpavekiga, taotlus nr 1724 (Lisa 3. Swixx Biopharma OÜ taotlus, Tervisekassa arvamus);
4. Retsidiveerinud ja refaktaarse hulgimüeloomi ravi talkuetamabiga, taotlus nr 1735 (Lisa 4. Johnson & Johnson UAB Eesti filiaali taotlus, Tervisekassa arvamus);
5. X-liitelise hüpopofateemia ravi burosumabiga täiskasvanutele, taotlus nr 1734 (Lisa 5. Kyowa Kirin AB taotlus, Tervisekassa arvamus);
6. Mitteresetseeritava III staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) ravi sugemalimabiga, 1 viaal, taotlus nr 1776 (Lisa 6. Ewopharma OÜ taotlus, Tervisekassa arvamus).

1. BRENTUKSIMABVEDOTIIN

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts ja Takeda Pharma OÜ taotleavad ravimi Adcetris (brentuksimabvedotiin) lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu IIB, III ja IV staadiumi Hodgkini lümfoomi esmavaliku raviks ehk skeemi BrECADD (brentuksimab + etoposiid + doksorubiin + tsüklofosfamiid + dakarbasiin + deksametasoon) lisamist loetellu (RHK-10 diagnoosikood C81).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hodgkini lümfoom (HL) on agressiivset tüüpi vereloomehaigus, mis avaldub enamasti kaelal, supraklavikulaarsel või mediastinaalsel paiknevate lümfisõlmede suurenemisena. Muude sümptomitena võib esineda ebaselge põhjusega palavikku, öist higistamist, kaalulangust ja nahasügelust. HL võib esineda nii lastel, noortel, täiskasvanud kui ka eakatel patsientidel.

Kõige sagedamini diagnoositakse HL noorukitel ja kuni 40-aastastel täiskasvanutel. Kõigi vanuserühmade kohta kokku registreeritakse Eestis Vähiregistri andmetel keskmiselt 37 Hodgkini lümfoomi esmasjuhtu aastas.

Ligikaudu 50% diagnoositud juhtudest on haigus IIb, III või IV staadiumis ehk keskmiselt võib eeldada 14 juhtu alla 60-aastaste ja 2-3 juhtu 60-80-aastaste hulgas aastas. IV staadiumi patsiente oleks ligikaudu 17% haigetest.

III/IV staadiumis diagnoositud patsientidel on 5-aastane OS väiksem (87%/81%) võrreldes I/II staadiumi esmasjuhtudega (92%/95%).

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu on patsientidele kättesaadav teenus 307R „Hodgkini lümfoomi kemoteeraapiakuur“. Teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- ABVD: 1. rea raviks;
- BEACOPP: 1. rea raviks ja 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- IVE: vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, 2. rea ravina ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- mini-BEAM: 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul.

Praegusel juhul on taotletava uue teenuse alternatiivideks ABVD ja BEACOPP raviskeem. Teenust 307R kasutas 2025. a kokku 52 isikut ja Tervisekassa tasus ravi eest 112 952,55 eurot.

(European Society for Medical Oncology) ravijuhendi soovitusel:

- IIB, III ja IV staadiumi Hodgkini lümfoomi esmaavaliku raviks soovitatakse kuni 60-aastastele heas üldseisundis patsientidele ravi BrECADD skeemi järgi. Esmalt tehakse 2 tsüklit ja seejärel vahehindamine PET-uuringuga. Kui PET-tulemus on negatiivne, jätkatakse veel kahe BrECADD-tsükliga. Kui PET on positiivne, tehakse kokku neli lisatsüklit BrECADD-i (I, A).
- Sama raviskeemi võib kaaluda ka 61-75 aastastel väga heas seisundis patsientidel (III, B). 60–80-aastaste patsientide puhul on eelistatud nivolumabi ja AVD kombinatsioonravi (I, A).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsioonravi (BrECADD) efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, paralleelrühmadega, avatud 3. faasi kliinilises uuringus HD21, mis kestis kokku 4 aastat. Uuringusse kaasati 1500 varem ravimata klassikalise kaugelearenenud (IIB-IV staadiumi) Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsienti (vanus ≤60 aastat, ECOG 0-2), kellest 1482 randomiseeriti saama kas eBEACOPP (740

patsienti) või BrECADD (742 patsienti) ravi. Patsiendid said 4-6 ravikuuri. Uuringu esmased tulemusnäitajad:

1. Ravimi talutavus (*tolerability*) – uurijate poolt hinnatud raviga seotud haigestumus (*treatment-related morbidity*, TRM). See tähendas, kas patsiendil esines ravi algusest kuni 30 päeva pärast keemiaravi lõppu mõni järgmistest rasketest kõrvaltoimetest:
 - äge mittehematoloogiline toksilisus (CTCAE 3. või 4. aste) kardiovaskulaarsüsteemis, seedetraktis (välja arvatud iiveldus, oksendamine ja mukosiit), maksa ja sapiteede süsteemis, närvisüsteemis, neeru- ja kuseteedes, hingamiseldkonnas, rindkeres ja mediastinumis;
 - äge hematoloogiline toksilisus (CTCAE 4. aste), sh aneemia, trombotsütopeenia ja infektsioonid (kliinilise neutropeenias ilminguna).
2. Ravimi tõhusus – tsentraalse hindaja poolt hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumise, retsidiivi või surmani (sõltuvalt sellest, mis toimus esimesena).

Üldine elulemus (OS) oli teiseseks tulemusnäitajaks.

Uuringu tulemused olid järgmised:

- täieliku remissiooni määr keemiaravi lõpus oli sarnane: eBEACOPP 80% ja BrECADD 82%;
- vähemalt ühe raviga seotud TRM sündmuse esinemissagedus oli BrECADD rühmas väiksem (42% vs 59%, HR=0,72, 95% UV 0,65-0,8; p<0,0001);
- BrECADD rühmas esines oluliselt vähem hematoloogilist raviga seotud toksilisust (31% vs 52%, p<0,0001);
- TRM-i aspektist oluline organtoksilisus oli rühmades sarnane (BrECADD 19% vs eBEACOPP 17%; p = 0,46);
- aasta pärast ravi olid toksilisused täiesti või 1. astmeni vähenenud 93% patsientidest eBEACOPP rühmas ja 96% BrECADD rühmas;
- kuna uuringu vaheanalüüs näitas pärast 40-kuulist jälgimisperioodi (mediaan) BrECADD raviskeemi mittehalvemust, testiti lõppanalüüsis BrECADD raviskeemi paremust → BrECADD raviskeemi saanud patsientidel oli 4-aasta PFS 94,3% (95% UV 92,6-96,1) võrrelduna 90,9% (95%UV 88,7-93,1) eBEACOPP rühmas (HR=0,66, 95% UV 0,45-0,97; p=0,035);
- 4-aasta OS määr oli 98,6% (95% UV 97,7-99,5) BrECADD rühmas ja 98,2% (97,2-99,3) eBEACOPP rühmas;

Kokkuvõttes näitavad tulemused, et BrECADD on sama efektiivne kui eBEACOPP, kuid parema ohutusprofiiliga ja veidi parema PFS-iga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, milles hinnatakse BrECADD kombinatsioonravi kulutõhusust täiskasvanud patsientidel, kellel on eelnevalt ravimata CD30+ Hodgkini lümfoom IIB staadiumis koos riskifaktoritega või III–IV staadiumis. Võrdlusraviks valiti eBEACOPP ja ABVD raviskeem, efektiivsusandmed võeti vastavalt HD21 ja ECHELON-1 kliinilistest

uuringutest. Mudeli populatsioon põhines HD21 kliinilisel uuringul. Analüüs viidi läbi Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt, kulud ja tulud diskonteeriti määraga 3,5%. Ajahorisondiks valiti eluaegne periood (70 aastat).

Tabel 1. Taotleja kulutõhususe analüüsi tulemused.

Skeem	QALY võit	Lisakulu	ICER QALY
BrECADD vs eBEACOPP	0,21		169 159 €
BrECADD vs ABVD	1,9		20 653 €

Taotleja eeldas määruse „Tervisekassa poolt tasu maksmise kohustuse ülevõtmise kord“ lisa 15 järgi, et mõlemaid skeeme kasutatakse Eestis võrdselt. Seetõttu arvutati välja kaalutud keskmine QALY võit, milleks saadi 1,05 ning kaalutud keskmine lisakulu, milleks saadi ■■■■■ € ning leiti, et keskmine ICER QALY on kahe skeemi peale kokku 35 392 €.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Ajahorisont: Analüüs põhineb HD21 uuringul, mille jälgimisperiood oli 4 aastat, kuid taotleja kasutab mudelis 70-aastast ajahorisonti. Tervisekassa hinnangul suurendab nii pikk ajahorisont oluliselt sõltuvust ekstrapolatsioonist ning võib seetõttu ülehinnata ravimi pikaajalist efekti. Kuna suur osa tulemustest põhineb prognoosidel, kasvab ebakindlus mudeli lõpptulemuste suhtes. Lisaks on Eesti patsientide keskmine oodatav eluiga ligikaudu 79,5 aastat, mis koos uuringupopulatsiooni mediaanvanusega (31 aastat) tekitab küsimusi väga pika ajahorisondi asjakohasuse kohta. Tervisekassa kasutas 40-aastast ajahorisonti, mida on rakendatud ka taotluse 1566 hindamises.
- Võrdlus raviskeemiga ABVD: BrECADD on otseselt võrreldud üksnes eBEACOPP raviskeemiga HD21 uuringus ning otsesed võrdlusuuringud BrECADD ja ABVD vahel puuduvad. Kuigi ABVD on Eestis kliiniliselt asjakohane ravivõimalus, muudab otsese võrdluse puudumine efektiivsuse ja kulutõhususe hindamise ebakindlamaks. Analüüsis on BrECADD ja ABVD võrdlus tuletatud kaudse võrdluse kaudu, kasutades HD21 ja ECHELON-1 uuringute andmeid. Taotleja ei ole siiski piisavalt selgitanud, millise meetoodika või statistilise lähenemise abil need tulemused omavahel võrreldavaks on muudetud.

Tabel 2. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused (40-aastase ajahorisondiga).

Skeem	QALY võit	Lisakulu	ICER QALY
BrECADD vs eBEACOPP	0,21		172 324 €
BrECADD vs ABVD	1,81		21 798 €

Analüüsi tulemused näitavad, et praeguse hinnataseme juures ei ole BrECADD skeem võrreldes eBEACOPP skeemiga kulutõhus, kuna selle kulutõhususe näitaja ületab oluliselt Eestis aktsepteeritavat lävendit 20 000 eurot. ABVD skeemiga võrreldes on taotletav sekkumine peaaegu kulutõhus (21 798 eurot vs 20 000 eurot), kuid vajab siiski täiendavat hinnalangust. Siia lisab aga ebakindlust asjaolu, et BrECADD ja ABVD skeemi vahel puuduvad

otsesed võrdlusuuringud. Et BrECADD skeem oleks kulutõhusus võrreldes mõlema alternatiiviga, peab brentuksimabvedotiini hind langema võrreldes eBEACOPP skeemiga ■■■ €-ni (hinnalangus ■■■ %) ja võrreldes ABVD skeemiga ■■■ €-ni (hinnalangus ■■■ %).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul võiks Eestis olla igal aastal ligikaudu 15 patsienti, kes vajaksid ravi BrECADD skeemiga. Kalkulatsioonides võeti arvesse Vähiregistri viimase 10 aasta keskmise HL esmasjuhtude arvu 37. Ligikaudu 50% diagnoositud juhtudest on haigus IIb, III või IV staadiumis ehk keskmiselt võib eeldada 14 juhtu alla 60-aastaste ja 2–3 juhtu 60–75-aastaste hulgas aastas, kokku keskmiselt 16 patsienti aastas. Eeldatakse, et BrECADD ravi alustab neist 80–90% ehk keskmiselt 15 patsienti aastas.

Tabel 3. Brentuksimabvedotiini hüvitamisega kaasnev lisakulu.

Aasta	Isikute arv	BV viaalide arv kokku	Kulu Tervisekassale (BV kulu)
1. aasta	12	180	■■■
2. aasta	15	225	■■■
3. aasta	15	225	■■■
4. aasta	15	225	■■■

Kui arvestada siia juurde ka keemiaravi kulud võiks aastane kulu Tervisekassale olla 1. aastal ■■■ € ja järgnevatel aastatel ■■■ €.

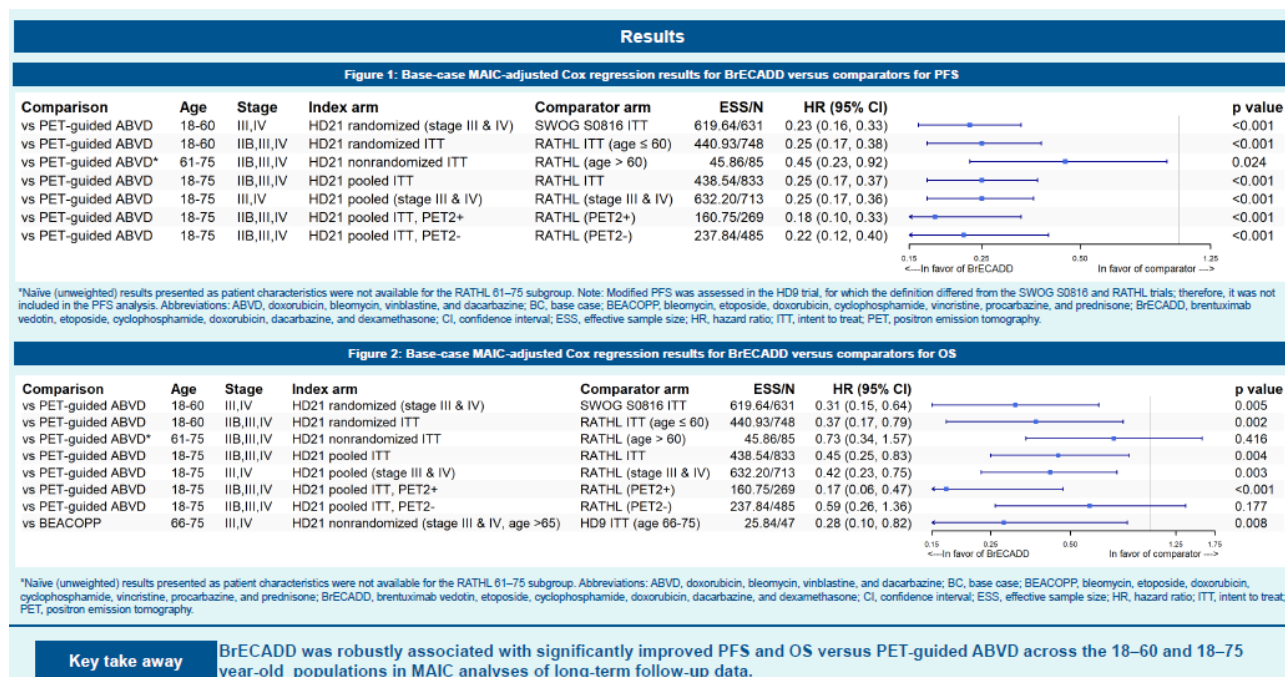
Praegusel juhul on taotletava uue teenuse alternatiivideks ABVD ja BEACOPP raviskeem, seega väheneb proportsionaalselt nende raviskeemide kasutamine. Samas on keemiaravi soodne ning mõju pigem marginaalne – kulu Tervisekassale väheneb ca ■■■ -■■■ € võrra ehk tegelik lisakulu BrECADD raviskeemi soodustamisel oleks Tervisekassale 1. aastal ■■■ € ja edaspidi ■■■ €.

Taotleja tagasiside:

- ICER QALY lävend: Tervisekassa on aluseks võtnud kulutõhususe lävendi 20 000 EUR/QALY. Palume Ravimikomisjonil hinnangut andes arvestada, et tegemist on tervistava eesmärgiga esmavaliku vähiraviga kaugelearenenud haiguse korral, mille kasu avaldub pikaajaliselt (sh retsidiivide vältimisest ja hilisemate ravivajaduste vähenemisest tulenevalt). Seetõttu ei ole põhjendatud käsitleda antud ravivõimalust automaatselt krooniliste haiguste tavapärase ICER/QALY lävendi alusel. Hindamisel tuleks arvesse võtta ka potentsiaalselt püsiva tervistumise saavutamist ning retsidiivide ennetamisest tulenevat pikaajalist kasu.
- Ajahorisont – taotleja hinnangul ei ole 40-aastase ajahorisondi kasutamine kohane, sest HD21 uuringu sihtrühma mediaanvanus on ligikaudu 31 aastat ning 40-aastane ajahorisont ei hõlma paljude patsientide puhul kogu eeldatavat järelejäänud eluiga ega kõiki olulisi kulude ja tervisetulemite erinevusi. Eesti TTH juhendi põhimõtetest lähtudes on põhjendatud kasutada eluaegset ajahorisonti (70 aastat), mis kajastab paremini ravi pikaajalist mõju. Tundlikkusanalüüsis võib kasutada 50-aastast ajahorisonti, kuid põhieelduseks peaks jääma eluaegne ajahorisont.

- Võrdlus raviskeemiga ABVD – mudelis on esitatud BrECADD võrdlus PET-juhitud ABVD-ga kaudse ravivõrdlusena (*indirect treatment comparison*; ITC). BrECADD-i pikaajalise võrdleva efektiivsuse hindamiseks võrreldes PET-juhitud ABVD ja BEACOPP-raviga viidi läbi süstemaatiline kirjanduse ülevaade (SLR) ning kasutati kliiniliste uuringute andmetel põhinevat *matching-adjusted indirect comparison*¹ ehk MAIC metoodikat. Selline lähenemine on vajalik, kuna randomiseeritud otsest võrdlusuuringut BrECADD vs ABVD ei ole läbi viidud. Arvestades, et ITC-sse kaasatud uuringud ja esmased tulemusnäitajad on eeskätt efektiivsusele (PFS ja OS) keskendunud, on ootuspärane, et BrECADD-i võrdluse tulemused eBEACOPP ja ABVD- raviskeemidega erinevad oluliselt. Kuna eBEACOPP annab üldjuhul parema ravitulemuse PFS/OS osas võrreldes ABVD-ga, võis eeldada, et ka BrECADD peaks olema efektiivsem kui ABVD, sest BrECADD oli randomiseeritud otseses võrdlevas uuringus osutunud paremaks kui eBEACOPP; mudelis käsitletud ITC/MAIC on vastavalt korrigeeritud võrdlus, millele saab toetuda otsese võrdlusuuringu puudumisel.

Taotleja esitas kaudse võrdluse 5 aasta jälgimisandmed¹:



Taotleja ettepanek:

Tervisekassa esitatud kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarvemõju hinnang viitab, et BrECADD ei pruugi olla kulu-efektiivne võrreldes eBEACOPP-iga; samas võib BrECADD kasutamine patsientidel, kes Eesti ravipraktikas saavad esmavalikus ABVD-ravi, olla kulu-efektiivsuse vaates põhjendatum, arvestades suuremat kliinilist lisakasut võrreldes ABVD-ga. Lisaks kõrgema kulu-efektiivsuse lävendi kohaldamisele, teeme ettepaneku kaaluda BrECADD rakendamist kitsamas sihtrühmas, lähtudes Eesti ravipraktikast ja sihtrühma vajadustest ja eelistest, näiteks 45+ eluaastat patsientidel (või muus täpsustatud vanuse- ja/või

¹ Kristo F. et al 2026. Superior efficacy of BrECADD vs PET-guided ABVD and BEACOPP in advanced-stage frontline Hodgkin lymphoma: A matching-adjusted indirect treatment comparison of long-term follow-up data of HD21 study.

riskialarühmas), kus ABVD kasutus on olnud asjakohane ning kus lisakasu ja ressurside kasutus võivad olla paremini tasakaalus.

Diskussioon:

Komisjon arutles raviskeemide BEACOPP, ABVD ja BrECADD kasutamise üle erinevates patsiendirühmades. Tõdeti, et Hodgkini lümfoom on haigus, millest on võimalik täielikult terveneda ning efektiivsed ravivõimalused on juba täna patsientidele olemas, mistõttu ravita patsiendid praktikas ei jää. Arutelu keskmes oli raviskeemide valiku kliiniline põhjendatus ning võimalus vähendada ravi toksilisust ja vähendada brentuksimabi kasutamist hilisemates raviridades.

Komisjon leidis, et raviskeemi valik toimub raviarsti otsusel vastavalt ravijuhenditele ning intensiivsemat ravi taluvatele patsientidele võiks eelistatult kasutada BEACOPP skeemi. Patsientidel, kellele BEACOPP ei sobi, oleks alternatiiviks ABVD skeem. Arutelu käigus tõstati küsimus, milline on nende raviskeemide tegelik kasutuspraktika. Taotluses eeldati BEACOPP ja ABVD kasutuse jaotust suhtes 50/50, tuginedes Tervisekassa lisa 15 andmetele, kuid komisjon leidis, et selle eelduse vastavus tänasele kliinilisele praktikale on ebaselge.

Komisjon arutles BrECADD skeemi kliinilise põhjendatuse üle võrreldes olemasolevate ravivõimalustega. Leiti, et võrreldes BEACOPP skeemiga ei ole BrECADD kliiniline lisakasu väga suur. Kuigi BrECADD on seotud soodsama kõrvaltoimete profiili ning veidi pikema progressioonivaba perioodiga, ei ole üldise elulemuse osas erinevust näidatud. Võrdluses ABVD skeemiga käsitleti taotleja esitatud MAIC-analüüsi usaldusväärsust. Kuna otseseid võrdlusuuringuid BrECADD ja ABVD vahel ei ole, leidis komisjon, et otsustamisel tuleb tugineda kaudsele võrdlusele. Märjiti, et ka varasemates menetlustes on komisjon pidanud MAIC-analüüsi otsuste tegemisel kasutama. Enamikus võrreldud alarühmades näitas kaudne võrdlus BrECADD-i statistilist olulist kasu ABVD skeemi ees. Samas ei saavutatud kõikides alarühmades statistilist olulisust ning usaldusvahemikud olid laiad, mistõttu nende tulemuste osas jäi teatav ebakindlus.

Arutati ka võimalust, et BrECADD kasutuselevõtt vähendaks brentuksimabi kasutamist hilisemas ravireas. Komisjon leidis, et tõenäoliselt sellist mõju ei teki, kuna varasem brentuksimabi kasutamine ei välista selle kasutamist ka hilisemas ravireas patsientidel, kes on varasemale ravile saavutanud vähemalt osalise ravivastuse.

Majandusanalüüsi käsitledes tõdeti, et BrECADD kulutõhusus võrreldes BEACOPP skeemiga on ebasoodne, samas kui võrdluses ABVD skeemiga on kulutõhususe näitajad oluliselt paremad. Seetõttu leidis komisjon, et kaalutud keskmisel põhinev lähenemine ei ole põhjendatud ning nõustus taotleja ettepanekuga hinnata BrECADD-i kasutamist kitsamas sihtrühmas ehk patsientidel, kellele sobib täna kasutamiseks ABVD skeem. Oluliseks ebakindluseks jäi siiski selle kitsama sihtrühma täpne määramine, sealhulgas patsientide arv ning kriteeriumid, mille alusel neid kliinilises praktikas eristada. Samuti vajab täpsustamist kitsendatud sihtrühmast tulenev eelarvemõju.

Komisjon käsitles ka majandusmudelil kasutatud ajahorisonti. Leiti, et nooremate patsientide potentsiaalselt tervistava ravi korral võib 70-aastane ajahorisont olla põhjendatud, kuid ABVD

skeemile sobivate patsientide sihtrühmas, kuhu kuuluvad valdavalt vanemad patsiendid, on asjakohasem kasutada 40-aastast ajahorisonti. See lähenemine on kooskõlas ka varasemate hindamiste praktikaga. Kulutõhususe hindamisel leidis komisjon, et sobivaks lätendiks on 20 000 eurot QALY kohta, lähtudes senisest komisjoni praktikast varase rea potentsiaalselt tervistavate ravide hindamisel.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et BrECADD raviskeemi rahastamist võib toetada taotleja pakutud kitsamas sihtrühmas ehk täna ABVD skeemile sobivatel patsientidel tingimusel, et majandusmudelil kasutatakse 40-aastast ajahorisonti ning kulutõhususe näitaja jääb alla 20 000 euro QALY kohta. Enne lõpliku otsuse tegemist tuleb erialaekspertidega täpsustada sihtrühma määratlus, rakendustingimused, hinnanguline patsientide arv aastas ning nende andmete alusel ajakohastada eelarvemõju hinnang.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon toetab BrECADD raviskeemi lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu tingimusel, et soodustus piiratakse patsientidega, kellele on täna näidustatud ABVD raviskeemi kasutamine. Kulutõhususe hindamisel tuleb lähtuda 40-aastasest ajahorisondist ning kulutõhususe näitaja (ICER/QALY) peab jääma alla 20 000 euro. Koostöös erialaekspertidega tuleb kokku leppida sihtrühma määratlus ja rakendustingimused, täpsustada kitsama sihtrühma suurus ning ajakohastada sellest lähtuv eelarvemõju analüüs.

2. PALOPEGTERIPARATIID

Taotlus: Eesti Endokrinoloogia Selts taotleb ravimi Yorvipath (palopegteriparatiid) lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanutele kroonilise hüpoparatreoidismi (HypoPT) raviks, kellel on proovitud standardravi, kuid ei ole suudetud haigusseisundit piisavalt kontrolli all hoida (RHK-10 diagnoosikood E20).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline hüpoparatreoidism on endokriinhaigus, mille põhjuseks on paratreoidhormooni (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. Sagedasemad sümptomid on lihaskrambid (86%), füüsiline väsimus (83%) ja paresteesiad (88%). Harvemini esinevad, kuid potentsiaalselt eluohtlikud tagajärjed on krambid, südame rütmihäired, larüngospasm ja tetaania.

Euroopa Ravimiameti (EMA) andmetel põeb Euroopas kroonilist hüpoparatreoidismi 3,2 inimest 10 000-st. Eestis saab igal aastal hüpoparatreoidismi ravi ligikaudu 45–50 patsienti, kuid kõik neist ei põe kroonilist haigusvormi. Kohalike ekspertide hinnangute ja arvutuste kohaselt võiks Eestis olla ligikaudu 3–6 patsienti, kes vajaksid ravi palopegteriparatiidiga.

Alternatiivne ravi:

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.

Euroopa Endokrinoloogia Seltsi kõrvalkilpnäärmehaiguste haridusprogrammi soovitusel:

- Kroonilise HypoPT korral on esmavalikuks suukaudne kaltsium ja aktiivse D-vitamiini analoogid.
- PTH asendusravi on soovitatav järgmistele patsientidele:
 - ebapiisav kaltsiumitaseme kontroll koos hüperkaltsiuriaga;
 - neerukomplikatsioonid;
 - nefrokaltsinoos;
 - seedetrakti malabsorptsioon;
 - tervisega seotud elukvaliteedi langus.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Palopegteriparatiidi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus PaTHway, mis kestis 26 nädalat ning millele järgnes 156-nädalane avatud uuring. Uuringusse kaasati 84 täiskasvanut, kellel oli vähemalt 26 nädalat kestnud krooniline hüpoparatiireoidism (operatsioonijärgne, autoimmuunne, geneetiline või teadmata põhjusel). Patsiendid randomiseeriti (3:1) ravirühmadesse – 63 patsienti kuulusid TransCon PTH rühma (palopegteriparatiid) ja 21 platseebo rühma. Osalemise eelduseks oli, et patsiendid oleksid saanud vähemalt 12 nädala vältel enne uuringu osalemist kaltsitriooli või alfakaltsidooli koos elementaarse kaltsiumi annusega.

Esmase 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.

26. nädalaks 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 ravimi 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 ($p < 0,001$).

Taotleja esitatud publitseerimata andmed:

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 ($p < 0,0001$).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

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

Tervisekassa tähelepanekud:

- **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. Samuti on Eesti patsientide oodatav eluiga ligikaudu 79,5 aastat. 51-aastase ajahorisondi kasutamine ei ole põhjendatud, kuna suurem osa tulemustest põhineb ekstrapolatsioonil.
- **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%.
- **Palopegteriparatiidi ravikulud:** mudelis on eeldatud, et kõik patsiendid kasutavad palopegteriparatiidi annuses ≤ 30 µg, st ükski patsient ei vaja samaaegselt kahe pen-süstli kasutamist. Tervisekassa hinnangul ei ole selline lähenemine asjakohane, kuna osa patsiente vajab ravi ka kõrgemas (≥ 33 µg) annuses, mille korral ravimikulu on ligikaudu

kaks korda suurem. Mudelis on võimalik lähtuda 156. nädala uuringu andmetest, mille kohaselt kõrgemat annust vajavate patsientide osakaalu kasvab ajas.

- 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.
- 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.
- 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 põhjendatud eeldada, et palopegteriparatiidiga ravitud patsientidel on väiksem suremusrisk kui tavaravi saavatel patsientidel, kuna selle kohta puuduvad veenvad tõendid. 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 kirjandusel põhinevat riskisuhet (HR = 2,89).

Tabel 1. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused.

		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 €

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale:

- ≤ 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 ■■■ euron.

Meditiiniline ekspert nõustus patsientide arvu prognoosiga ning pidas esitatud hinnanguid adekvaatseks.

Taotleja taqasiside:

- RDI 100%: taotleja nõustub palopegteriparatiidi korral RDI 100% kasutamisega, kuna pen-süstel visatakse pärast 14-päeva kasutamist ära.
- Palopegteriparatiidi kasutamine kõrgemas annuses: taotleja nõustub, et mõned patsiendid võivad vajada ravimit suuremas annuses (≥ 33 µg). PaTHway kliinilise uuringu 156-nädalase analüüsi andmete põhjal vajas 21% patsientidest kõrgemaid annuseid. Samas tuleb arvestada, et kliinilises uuringus kasutati ranget annuse tõstmise algoritmi. Tavapraktikas on annuse kohandamine individuaalsem ning reaalse kliinilise praktika andmed viitavad sellele, et ligikaudu 10-13% patsientidest võib vajada suuremaid annuseid. Arvestades Eestis palopegteriparatiidile sobivate patsientide arvu (3-6 patsienti), on tõenäoline, et vaid üks patsient võib potentsiaalselt vajada kõrgemat annust.
- Palopegteriparatiidi ja tavaraviga ravivastuse saajad: taotleja nõustub, et 26. ravinädalal saavutas esmase kombineeritud tulemusnäitaja 79% palopegteriparatiidiga ravitud patsientidest, võrreldes 5% patsientidega standardravi rühmas. Samas on PTH-asendusravi peamine ravieesmärk hoida seerumi kaltsiumitaset sihtvahemikus ilma aktiivse D-vitamiini kasutamiseta ning ilma lisa kaltsiumita. See eesmärk saavutati 93% palopegteriparatiidiga ravitud patsientidest 26. nädalaks. Lisaks, kui endogeenset PTH taset hinnatakse 12 kuud pärast operatsiooni enne PTH-asendusravi alustamist, on spontaanne paranemine üldiselt juba välistatud. Seetõttu võib eeldada, et tavaravi (konventsionaalse ravi) korral oleks ravivastuse saavutamise osakaal ligikaudu 0%.
- Palopegteriparatiidiga ravivastuse saavutamise aeg: taotleja nõustub, et mudelis oleks mõistlikum eeldada, et ravivastust hinnatakse kuue ravitsükli jooksul ning ravi katkestatakse pärast vähemalt kolme tsüklit juhul, kui raviefekti ei ole saavutatud. Selline lähenemine oleks kooskõlas kehtivate ravijuhiste ja kliinilise praktikaga.
- Suremusrisk: taotleja toob välja, et suremusrisk vajab veel edasist hindamist. Samas on üldiselt teada, et kroonilise hüpoparatiireoidismiga patsiendid, kelle haigus ei ole tavaraviga hästi kontrolli all, võivad aja jooksul kogeda erinevaid tüsistusi ja nende elundite funktsioon võib halveneda – nii haiguse enda kui ka ravi tõttu. Lisaks on nende töövõime, sotsiaalne elu ja elukvaliteet sageli oluliselt halvenenud.

Taotleja ettepanek: pakume kõigile kolmele Yorvipathi pakendile soodushinda – hulgimüügi ostuhind ■■■ €, mis teeb lõpphinnaks haiglale ■■■ €. Ühe patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale on järgnev:

- ≤ 30 µg annuste korral – 13 pakki ehk ■■■ €;

- ≥ 33 µg annuste korral – 26 pakki ehk ■■■ €.

Keskmine kulu patsiendi kohta (eeldades, et 20% vajab ravimit kõrgemas annuses ja 80% standardannuses) on ■■■ eurot. 3–6 patsiendi korral on kulu Tervisekassale seega ■■■ € – ■■■ € aastas.

Diskussioon:

Komisjon arutas palopegteriparatiidi kliinilise vajaduse ja kulutõhususe üle kroonilise hüpoparatiireoidismi ravis Leiti, et uue ravivõimaluse järele on selge vajadus, kuna osa patsientidest ei saavuta olemasoleva raviga ravieesmärke.

Arutelu märgiti, et kliiniliste uuringute tulemuste põhjal saavutas palopegteriparatiidiga ravitud patsientidest oluliselt suurem osa esmase kombineeritud tulemusnäitaja võrreldes platseeboga ning enamik patsientidest muutus sõltumatuks tavapärasest ravist. Samuti täheldati neerufunktsiooni näitajate paranemist. Kuigi uuringutes ei olnud elukvaliteedi paranemine veenvalt tõendatud, leidis komisjon, et parema haiguskontrolli ja standardravist sõltumatuse saavutamine võib eelduslikult kaasa tuua patsientide elukvaliteedi paranemise.

Majandusliku hindamise arutelu leiti, et vaatamata väikesele ravivajajate arvule Eestis (hinnanguliselt 3–6 patsienti) ei ole tegemist harvikaiguse ravimiga, kuna nimetatud sihtrühm moodustab vaid osa kroonilise hüpoparatiireoidismiga patsientide kogupopulatsioonist. Seetõttu ei pidanud komisjon põhjendatuks rakendada tavapärasest kõrgemat kulutõhususe lävendit. Komisjon leidis, et ravi oleks kulutõhus juhul, kui selle täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY) oleks ligikaudu 20 000 eurot. Praeguse hinnataseme juures ületab ravim seda lävendit ning seetõttu ei saa sekkumist pidada kulutõhusaks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon ei toeta palopegteriparatiidi lisamist Tervisekassa ravimite loetellu taotletud hinnatasemel. Komisjon leiab, et ravi saab pidada kulutõhusaks juhul, kui selle kulutõhususe näitaja (ICER/QALY) on ligikaudu 20 000 eurot.

3. BEREMAGEENGINEPERPAVEK

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb uue ravimiteenuse beremageengeperpavek (beremagene geperpavec, B-VEC) lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu düstroofilise bulloosse epidermolüüsi (DEB) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Epidermolysis bullosa (EB) on haruldaste pärilike haiguste rühm, mille levimus on hinnanguliselt 1–9 juhtu miljoni elaniku kohta. EB jaotub neljaks peamiseks alavormiks:

- epidermolysis bullosa simplex (EBS),
- junctional epidermolysis bullosa (JEB),
- dystrophic epidermolysis bullosa (DEB),

- Kindleri sündroom.

Düstroofiline bulloosne epidermolüüs (DEB) on raske geneetiline nahahaigus, mida põhjustavad VII tüüpi kollageeni alfa-1 ahela (COL7A1) geeni mutatsioonid. Selle tulemusena on häiritud VII tüüpi kollageeni tootmine, mis on vajalik epidermise ja dermise vahelise stabiilse ühenduse tagamiseks. Kollageeni puudulikkuse tõttu on nahk erakordselt habras ning juba minimaalne trauma põhjustab villide, erosioonide ja krooniliste haavandite teket. Lisaks nahale võivad olla haaratud ka limaskestad ja siseorganid. Korduv villistumine ja mittetäielik haavade paranemine viivad ulatusliku armistumise, liigeskontraktuuride ja jäsemete funktsiooni olulise piiratuseni. Haigusega kaasnevad sageli krooniline valu ja sügelus, infektsioonirisk, aneemia, alatoitumus ning märkimisväärne elukvaliteedi langus.

DEB võib päranduda autosoom-dominantselt (DDEB) või autosoom-retsessiivselt (RDEB), millest retsessiivne vorm on üldjuhul raskema kuluga. Elulemus sõltub haiguse alavormist – autosoom-dominantse DEB korral võib eluiga olla ligilähedane tavapärasele, samas kui raskekujulise autosoom-retsessiivse DEB puhul on oodatav eluiga oluliselt lühem. Viimase korral on mediaan elulemuseks ligikaudu 30–40 aastat. Suremusrisk on seotud eeskätt kasvajate, raskete infektsioonide ja muude pikaajaliste tüsistustega.

Käesolevalt elab Eestis 2 RDEB-ga last.

Alternatiivne ravi:

DEB ravi Eestis põhineb valdavalt toetaval ja sümptomaatilisel käsitlusel, mis hõlmab haavahooldust, infektsioonide ennetamist ja ravi, valuravi, toitumuslikku tuge ning tüsistuste (nt söögitoru striktuurid ja kroonilised haavad) käsitlust.

Eestis on haavahooldusvahendid kättesaadavad meditsiiniseadmete loetelu alusel:

- haavasidemed *Epidermolysis bullosa* raviks (kuni 6000 haavasidet aastas);
- liimieemaldusvahendid *Epidermolysis bullosa* patsientidele (kuni 400 puhastuspadjakest või 400 salvrätti või 8 spreid aastas).

DEB ravis on Euroopa Ravimiameti (EMA) müügiloa saanud Filsuvez (BBE, kasetohuekstrakt), kuid see ei ole Eestis hetkel kättesaadav ega rahastatud. Filsuvezi on RDEB raviks ühe korra taotletud Tervisekassa erandkorras kompenseerimise taotluse alusel, mis sai negatiivse otsuse.

Taotletava ravimi Vyjuveki (beremageengeperpavek) kasutamine Eestis on üksikjuhtumina võimaldatud heategevusliku rahastuse (SA Tartu Ülikooli Lastefondi) kaudu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Beremageengeperpavek on geeniteraapia ravim, mis põhineb COL7A1 geeniga kodeeritud tehislikul replikatsioonivõimetul *herpes simplex* viiruse 1. tüübil (HSV-1), mis mõjutab düstroofilise bulloosse epidermolüüsi geneetilist põhjust. Ravimit kantakse üks kord nädalas väikeste tilkadena haava(de)le võrgutaolise mustriga, ligikaudu 1 cm vahedega, ravi toime on ajutine ning haavade sulgumise säilitamiseks tuleb ravi korduvalt manustada. Lisaks on oluline

piirang, et ravi on peamiselt keskendunud naharakkude (nt fibroblastide ja keratinotsüütide) korrigeerimisele. Seetõttu jäävad ligipääsmatud limaskestad, nagu seedetrakt ja söögitoru, ravita.

Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus GEM-3 vähemalt 1-aastastel COL7A1 geeni mutatsiooniga DEB patsientidel, kellest valdav enamus (30/31) põdes autosoom-retsessiivset DEB-d (RDEB). Uuringus kasutati intraindividuaalset disaini, kus igal patsiendil raviti kahte võrreldavat haava – ühte Vyjuvekiga ja teist platseebogeeliga – kord nädalas 26 nädala jooksul. Uuringupopulatsiooni mediaanvanus oli 16,1 aastat. 32% patsientidest olid ≤12-aastased, 29% olid vanuses >12 kuni ≤18 aastat ning 39% olid täiskasvanud.

Esmane tulemusnäitaja määratleti kui erinevus haavade täieliku (100%) sulgumise osakaalus 24 nädalal, mida kinnitati kahel järjestikusel kahe-nädalase vahel tehtatud uuringuviisiil beremageengeperpavekiga ja platseeboga ravitud haavade vahel. Täielik paranemine defineeriti kui 100%-line haava sulgumine võrrelduna haava täpse pindalaga uuringu alguses. Peamiseks teiseseks tulemusnäitajaks oli primaarsete haavade täielik (100%) paranemine 3. kuul, samuti kahel järjestikusel viisiil kinnitatuna. Täiendavateks teisesteks tulemusnäitajateks olid valu muutus haavasidemete vahetamisel võrreldes lähteolukorraga, mida hinnati vanusekohaste valideeritud skaalade abil (VAS ≥6-aastastel ja FLACC-R <6-aastastel patsientidel) nädalatel 22, 24 ja 26. Uuriva iseloomuga sekundaarsete tulemusnäitajatena hinnati ka üldist ja nahaspetsiifilist elukvaliteeti (EQ-5D-5L ja Skindex-29) ning haava paranemise püsivust, mida defineeriti täieliku paranemisena nii 3. kui ka 6. kuul.

Tabel 1. GEM-3 uuringu tulemused.

Haava sulgemise hindamise ajapunktid	Esmased haavad, mida raviti beremageengeperpavekiga (N = 31)	Esmased haavad, mida raviti platseeboga (N = 31)	Absoluutne erinevus (95% usaldusvahemik)	p-väärtus
Esmane lõpp-punkt: haava täielik paranemine 6 kuu möödumisel†‡	20,9 (67%)	6,7 (22%)	46 (24–68%)	0,002
Peamine teisene lõpp-punkt: haava täielik paranemine 3 kuu möödumisel‡	21,9 (71%)	6,1 (20%)	51 (29...73%)	< 0,001

* Esmaseid ja peamisi teiseid lõpp-punkte analüüsiti ravikavatsuslikus populatsioonis. Puuduvate andmete arvestamiseks kasutati mitme imputatsiooniga meetodeid. Murdarvud tulenevad analüüsiks kasutatavast mitme imputatsiooniga protseduurist. Hüpoteesi testimisel kasutati täpset McNemari testi.

†Esmaseid haavasid hinnati 22. ja 24. nädalal või 24. ja 26. nädalal.

‡Esmaseid haavasid hinnati 8. ja 10. nädalal või 10. ja 12. nädalal.

Täheldati valu vähenemise trendi B-VEC-iga ravitud haavades võrreldes platseeboga nädalatel 22, 24 ja 26; valu vähenemine oli kooskõlas haavade paranemisega. Keskmine muutus 22. nädalal haavasidemete vahetamise ajal esineva valu raskusastmes võrreldes algtasemega, hinnatud VAS abil patsientidel vanuses ≥6 aastat, oli -0,88 B-VEC-iga

kokkupuutunud haavade puhul ja -0,71 platseeboga kokkupuutunud haavade puhul (kohandatud vähimruutude keskmine erinevus -0,61; 95% UV -1,10 kuni -0,13).

Patsiendi poolt teatatud (PRO) tulemusmõõdikud EQ-5D-5L ja Skindex-29, hinnatult enne ja pärast B-VEC-ravi, näitasid positiivseid muutusi. Enamikul patsientidest esines 6 kuu möödudes EQ-5D-5L mõõtmeter paranemine vähemalt ühe tervisetaseme võrra või ei olnud muutust ning Skindex-29 skoorid olid uuringu järgsel hindamisel üldjoontes samad kui uuringu alguses.

Enamik kõrvaltoimeid olid kerged kuni mõõdukad ning ükski neist ei viinud ravi katkestamiseni ega surmani.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on Tervisekassale esitanud kohandatud kohordipõhise Markovi mudeli, milles on kasutatud eluaegset ajahorisont, kulud ja tervisetulemid on diskonteeritud 3,5% määraga. Patsientide liikumist kirjeldatakse viie tervises seisundi kaudu (*very mild, mild, moderate, severe* ja surm), mis on määratletud avatud haavade kehapinna osakaalu (BSA) alusel. Mudelisse on kaasatud nii RDEB kui ka DDEB patsiendid ning vanuse järgi on eristatud kolm alarühma (alla 6-aastased, 6–17-aastased ja täiskasvanud). Kliinilised sisendid põhinevad peamiselt GEM-1/2 ja GEM-3 uuringutel, mida on täiendatud simulatsioonitööriistaga, kuna kliinilised uuringud pakuvad valdavalt haavapõhiseid, mitte patsiendipõhiseid BSA-andmeid.

Taotleja baastsenaariumi tulemuste kohaselt lisab B-VEC võrreldes toetava raviga täiendavalt 22,24 QALY-t ja 4,26 eluaastat ning suurendab täiendavalt kogukulusid umbes ■■■ euro võrra patsiendi kohta. Sellest tulenev täiendkulu tõhususe määr (ICER) on 52 396 eurot QALY kohta.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Sihtpopulatsiooni mittevastavus kliinilisele tõendusele. Mudelisse on kaasatud nii autosoom-retsessiivse (RDEB) kui ka autosoom-dominantse (DDEB) düstroofilise bulloosse epidermolüüsiga patsiendid, tuginedes kirjandusest pärinevale jaotusele. Samas põhineb Vyjuveki kliiniline tõendus peaaegu täielikult RDEB patsientidel ning kliinilise eksperdi hinnangul on oluline ravivajadus ja selge raviefekt näidatud eeskätt raskes RDEB populatsioonis. DDEB patsientide kaasamine kulutõhususe analüüsi võib viia ICER-i alahindamiseni ega pruugi kajastada tegelikku sihtrühma.
- Vignett-põhiste kasulikkuse väärtuste kasutamine baastsenaariumis. Kuigi GEM-3 uuringus hinnati patsientide elukvaliteeti EQ-5D-5L ja Skindex-29 abil, ei kasutata neid andmeid kulutõhususe analüüsis utiliteetidenä. Taotleja baastsenaariumis kasutatakse elukvaliteedi kasulikkusväärtusi, mis on tuletatud Ühendkuningriigis üldelanikkonna seas läbiviidud vignett-uuringust. Selline lähenemine võib alahinnata raskete haigusseisundite tegelikku elukvaliteeti ja üle hinnata tervises seisundite vahelisi erinevusi. Mudelis on võimalik kasutada ka alternatiivset NICE-i kontekstis kasutatud (Filsuvez hindamisel kasutatud) kasulikkusväärtusi.
- Hooldaja(te) kasulikkusväärtuste ja QALY-de struktuurne kaasamine. Mudelis on lisaks patsiendi tervisekasule lisatud ka hooldajate tervisekasu väärtused ja QALY-d, sealhulgas on mudelis sees ka eelduslik elukvaliteedi paranemine hooldajatel pärast patsiendi surma. Hooldajate mõju on mudelisse struktuurselt sisse ehitatud ning seda ei ole võimalik

kasutajaliideses täielikult välja lülitada. Selline lähenemine võib oluliselt suurendada ravimi hinnangulist tervisekasu ning muuta ICER-i tundlikuks mitte-patsiendipõhistele eeldustele.

- Üleminekutõenäosused. Kasutatakse võrdlusravi (BSC) jaoks patsienditaseme simulatsioonil põhinevaid üleminekutõenäosusi, mis kirjeldavad toetava ravi kulgu pigem pessimistlikult. Mudelis saab BSC üleminekutõenäosuste allikaks valida NICE-i hindamisest pärit Filsuvez'i baasmudeli väärtuseid (HST28⁴). Sellega tõuseb ICER ligikaudu 10 000 euro võrra võrreldes taotleja baastsenaariumiga. See viitab, et kulutõhususe tulemus on tundlik eeldustele, mille alusel kirjeldatakse BSC patsientide haiguse progresseerumist.
- Ravimi viaalikasutuse ja reaalse elu andmete (RWE) ülekantavusega seotud ebakindlus. Kulutõhususe mudelis hinnatakse, et beremageengeperpaveki pikaajalise kasutusega väheneb kasutatav ravimi kogus (viaalide vähenemine), tuginedes peamiselt USA ja Prantsusmaa reaalse elu andmetele. Nende andmete rakendamine eeldab mitut omavahel seotud eeldust, mille kehtivus Eesti kontekstis on ebakindel. Esiteks on SPC-s sätestatud maksimaalne annus ml-des teisendatud mudelis maksimaalseks nädalas ravitavaks haavapinnaks (cm²), et kirjeldada haavade sulgumise kiirust ja ravivajaduse vähenemist ajas. Selline cm²-põhine käsitlus ei ole kliiniliselt valideeritud standard, kuid mõjutab otseselt nii kliinilise paranemise tempot kui ka hinnangulist ravimi kulu. Teiseks eeldatakse mudelis, et ravimi viaalid on efektiivselt jagatavad mitme manustamiskorra ja potentsiaalselt ka mitme patsiendi vahel, ilma olulise ravimikaota. Sellise viaali jagamise rakendatavus on Eesti tingimustes piiratud, arvestades väga väikest patsientide arvu ja manustamiste ajastust.

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused:

Sisendid	Võidetud QALY	ICER/QALY
1. Filsuvez'i baasmudeli BSC üleminekutõenäosus	20,11	63 283 €
2. NICE Filsuvez hindamise (HST 28) kasulikkusväärtused	14,10	82 618 €
3. sisendid 1+2	9,79	130 033 €

Ultra-harvikaiguste ravimite rahastamise korral on Tervisekassa varasemalt lähtunud kindlast aastasest ravi maksumusest patsiendi kohta (kuni 300 000€), mis antud ravimi korral on ületatud.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja info alusel on DEB hinnanguline levimus Euroopas 1:120 000 kuni 1:350 000 inimese kohta ning ekspertarvamuste põhjal diagnoositakse Eestis uus haigusjuht ligikaudu kord 15 aasta jooksul. Praegu vajab ravi B-VEC-ga Eestis kaks patsienti. Taotleja leiab, et kliinilise kogemuse põhjal võib ravi B-VEC-ga jagada kaheks faasiks: I faas (ravi algusest kuni umbes 12. kuuni) ja II faas (järgneb I faasile ja võib kesta kogu patsiendi elu). Esimeses faasis vajab patsient ravimi suuremat kasutamist, kuna on vaja ravida suurt haavade mõjutatud kehapiinda ja ravida kroonilisi haavu, mis on olnud avatud väga pikka aega. Teises faasis väheneb B-VEC tarbimine, kuna uusi lisanduvaid haavasid ravitakse kiiresti, vältides seega haavade suurenemist ja krooniliseks muutumist.

Tabel 2. Vialikasutus RWE keskmisel kasutuse korral.

	I aasta	II aasta	III aasta
Viaale kokku	41	28	21
Patsientide arv	2	2	2
Manustamiste arv	82	56	42
Kogukulu (€)			

Tabel 3. Vialikasutus maksimaalse võimaliku kasutuse korral.

	I aasta	II aasta	III aasta
Viaale kokku	52	52	52
Patsientide arv	2	2	2
Manustamiste arv	104	104	104
Kogukulu (€)			

Taotleja tagasiside:

- Taotleja toob esile, et ravivajadus on episoodiline ja patsienditi varieeruv. Ravi ei ole fikseeritud kestusega, vaid sõltub aktiivsete haavade olemasolust. Reaaleluandmete põhjal on ravikasutus suurem ravi esimesel aastal, mil ravitakse ulatuslikke kroonilisi haavu ning väheneb järk-järgult edaspidi, kuna haavu ravitakse varajases staadiumis ja välditakse nende krooniliseks muutumist.
- EMA ravimi omaduste kokkuvõtte ajakohastus (08.06.2026). Kui varem oli aseptilistes tingimustes valmistatud süstalde säilitamisaeg piiratud 7 päevaga temperatuuril 2 - 8 °C, siis nüüd on tõendatud kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus kuni 42 päeva jooksul temperatuuril -15 °C kuni -25 °C. Taotleja hinnangul võimaldab see kasutada sama viaali mitmel manustamiskorral ning vähendab oluliselt ravimikadu.
- Ravimi hinda müügiloahoidja muuta ei saa, kuid on avatud arutama eelarvepiiranguga lepingu kokkulepet, et vähendada rahastaja eelarveriski.

Diskussioon:

Komisjon arutas düstroofilise bulloosse epidermolüüsi raviks taotletava beremageengeperpaveki kliinilist põhjendatust ning majanduslikku usutavust. Tõdeti, et DEB korral on tegemist raske, elukestva haigusega, mis mõjutab eeskätt lapsi ning millega kaasneb märkimisväärne valu ja sügelus. Hetkel on kasutusel peamiselt sümptomaatiline haavahooldus ning efektiivse haigust modifitseeriva ravi vajadus on väga suur.

Kliinilise tõenduse osas märgiti, et beremageengeperpaveki kliinilise uuringu jälgimisaeg oli 26 nädalat, samas kui ravi vajadus on eluaegne, mis tekitab olulist ebakindlust pikaajalise efektiivsuse osas. Arutelu toodi välja, et täheldatud oli trend valu skooride paranemisele, kuid statistiliselt olulist tulemust ei saavutatud. Samuti märgiti, et kuigi ca pooled patsientidest võivad põhiuuringu järgi saavutada haavade täieliku paranemise, ei mõjuta ravi seedetrakti ega suu limaskesta kahjustusi, mis on DEB-i oluline kliiniline probleem ning elukvaliteedi

languse peamine põhjus. Meditsiiniline ekspert ei pidanud seetõttu ravimi kliinilist kasu piisavalt heaks.

Majandusanalüüsi osas arutati mudeli usutavust ning sisendandmete ebakindlust. Esitati hinnang, mille kohaselt beremageengeperpavekist lisanduv kasu võiks olla kuni 22 QALY, kuid komisjon leidis, et selline tulemus ei ole praeguste kliiniliste andmete valguses usutav, arvestades et peamised suremuse põhjustajad ja elukvaliteedi languse allikad on suu limaskestast ja seedetrakti haavandid, mida ravim ei mõjuta. Täiendavalt märgiti, et mudelisse olid kaasatud ka hooldajate elukvaliteedi hinnangud, mis võivad tulemusi üle hinnata. Kokkuvõttes leidis komisjon, et esitatud majandusmudel ei ole usaldusväärne ning selle alusel otsust ei tehta.

Komisjon lähtus senisest praktikast, mille kohaselt ultraharvikaiguste ravimite puhul on efektiivsete alternatiivsete ravivõimaluste puudumisel orienteeruv kulupiir ligikaudu 300 000 eurot patsiendi kohta aastas. Arutelu leiti, et esitatud hinna juures on aastane kulu selgelt sellest tasemest kõrgem ning ei ole proportsionaalne tõendatud kliinilise kasuga. Eelarvemõju hinnati ebasoodsaks.

Lisaks oli arutelu ka Filsuvezi hüvitamise üle erandkorras. Märgiti, et ravim on varasemalt erandkorra menetluses saanud negatiivse otsuse, kuna soodustamiseks puudus õiguslik alus – ravim on müügiloaga, kuid ei kuulu Tervisekassa soodusravimite loetellu. Sellel aastal jõustunud ravikindlustuse seaduse muudatus võimaldab müügiloaga ultraharvikaiguste ravimeid Tervisekassal erandkorras hüvitada. Arutleti, kas ja kuidas Filsuvezi ravi võiks suhestuda taotletava ravimiga ning kas tegemist on võrreldavate alternatiividega. Tõstatati võimalus hinnata, kas Filsuvez võiks olla sobiv ravivõimalus nendele patsientidele. Märgiti, et mõlemad on välispidised ravimid ning nende eelarvemõjusid oleks asjakohane võrrelda. Toodi välja, et Filsuvezi uuring on kontrollrühmaga, mis on metodoloogiliselt tugevam lähenemine. Komisjon leidis, et Tervisekassa võiks täiendavalt üle vaadata nii Filsuvezi kliinilised tulemused kui ka maksumuse ning hinnata selle võimalikku rolli alternatiivravina.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et kuigi kliiniline tõendus beremageengeperpaveki efektiivsuse osas on ebakindel ning ravimi kulu praeguse hinna juures on väga kõrge, on tegemist väga raske haigusega, mis oluliselt halvendab patsientide elukvaliteeti ning mille puhul on vajadus uue ravivõimaluse järele selgelt olemas. Komisjon leidis, et kui taotleja on valmis beremageengeperpaveki hinda langetama selliselt, et aastane kulu patsiendi kohta ei ületa 300 000 euro piirmäära, võiks ravimi hüvitamist siiski toetada. Samas rõhutati vajadust enne lõplikku otsust täiendavalt selgitada, kas Filsuvez on düstroofilise bulloosse epidermolüüsi patsientidele sobiv ning potentsiaalselt kuluefektiivsem alternatiiv. Juhul kui see kinnitub, tuleb täiendavalt välja selgitada, kas ravimi müügiloa hoidja või patsient koostöös raviarstiga on valmis Tervisekassale taotlust esitama. Kui Filsuvez osutub düstroofilise bulloosse epidermolüüsi patsientidele sobivaks ning selle rahastamine on beremageengeperpavekist oluliselt väiksema kuluga, ei ole beremageengeperpaveki hüvitamine 300 000 euro suuruse aastase patsiendipõhise kulu tasemel enam põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon toetab beremageengeperpaveki lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu tingimusel, et ravimi aastane kulu patsiendi kohta ei ületa 300 000 eurot ning Tervisekassa ei leia düstroofilise bulloosse epidermolüüsi raviks sobivamaid alternatiivseid ravivõimalusi.

4. TALKUETAMAB

Taotlus: Johnson & Johnson UAB Eesti filiaal taotleb talkuetamabi monoteraapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu retsiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi (RRMM) raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi (sh immunomodulaator, proteasoomi inhibiitor ja CD38-vastased antikehad) ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hulgemüeloom (MM) (C90.0) on sageduselt teine hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab monoklonaalsete plasmarakkude kontrollimatu vohamine luuüdis. Eestis diagnoositakse keskmiselt ~105 uut haigusjuhtu aastas; kõige rohkem esmadiagnoose on vanuses 70-79 aastat. MM üldelulemuse (OS) mediaan on ≥ 4 aasta, RRMM korral on prognoos oluliselt halvem – peale kolme ravirida on ~ 1 aasta. Kuna hulgemüeloom ei ole praegu ravitav, iseloomustab haigust korduvate remissioonide ja ägenemiste vaheldumine. Enamikul patsientidest haigus aja jooksul taastekib ning paljud vajavad elu jooksul viit või enam erinevat raviliini.

Alternatiivne ravi:

Ekspertide hinnangul on Eestis RRMM patsientide jaoks peamised ravivõimalused neljandas ravireas pomalidomiidi (SR loetelu), karfilsomiibi (293R) ja iksasomiibi (296R) põhised skeemid. Tervisekassa poolt on patsientidele Eestis neljandas ravireas kättesaadavad (kui neid pole varem kasutatud):

- bortesomiib-(lenalidomiid)-deksametasoon (teenus 317R + SR loetelus lenalidomiid);
- karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon (teenus 293R + SR loetelus lenalidomiid);
- iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon (teenus 296R + SR loetelus lenalidomiid);
- lenalidomiid-deksametasoon (SR loetelus);
- pomalidomiid-deksametasoon (SR loetelus);
- melfalaan või tsüklofosfamiid deksametasooniga (teenus 317R).

Samuti on alates 2026. aastast kättesaadav teklistamabi teenus (461R), mida kasutatakse harvendatud raviskeemi alusel. Elranatamabi taotlus sama näidustuse jaoks on menetluses.

Ravijuhend:

Ravistandard hõlmab kolme peamist ravimiklassi: PI, IMiD ja anti-CD38 mAb. NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2026. a ravijuhendi kohaselt on talkuetamab soovitatud eelistatud ravivõimalusena patsientidele, kes on saanud vähemalt nelja eelnevat raviliini, sealhulgas anti-CD38, PI ja IMiD (soovituse kategooria 2A). Sama soovitus kategooria on antud ka teistele bispetsiifilistele antikehadele: teklistamab, elranatamab ja linvoseltamab. EHA-EMN (*European Haematology Association-European Myeloma Network*) 2025. a juhendi kohaselt on talkuetamab soovitatud ühe ravivõimalusena patsientidele, kes on saanud vähemalt kolme eelnevat raviliini, sealhulgas anti-CD38-t, PI ja IMiD (soovituse tugevus II, B).

Samas ravirea kontekstis on soovitatud ka teised bispetsiifilised antikehad (nt teklistamab, linvoseltamab ja elranatamab).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Talkuetamabi efektiivsust ja ohutust uuriti I/II faasi üheharulises avatud mitmekeskesuselises uuringus MonumenTAL-1, kuhu kaasati 537 RRMM täiskasvanut patsienti, kes olid saanud eelnevalt vähemalt kolme ravi, sh PI, IMiD ja antiCD38 mAB. Uuringus hinnati kolme erineva kohordi tulemusi:

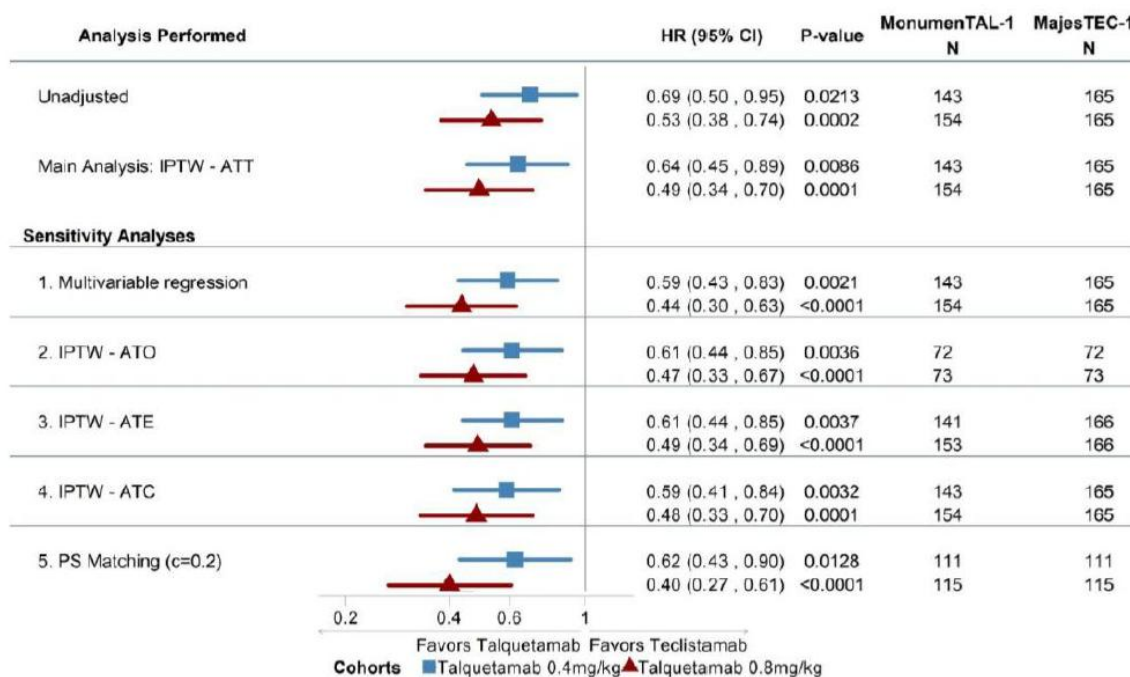
- Kohort A (n=143) – patsiendid, kes said talkuetamabi annuses 0,4 mg/kg üks kord nädalas,
- Kohort C (n=154) – patsiendid, kes said talkuetamabi annuses 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel,
- Kohort B (n=78) – patsiendid, keda oli varasemalt ravitud teiste T-rakke ümbersuunavate ravimitega (TCE, *T-cell redirection therapy*) ning kes said kas talkuetamabi annuses 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel või 0,4 mg/kg üks kord nädalas.

Tabel 1. MonumenTAL-1 uuringu 2 aasta tulemused (kliiniline *cut-off* kuupäev – september 2024).

	Kohort A	Kohort C	Kohort B
Objektiivse ravivastuse määr (ORR) esmane tulemusnäitaja	74%	70%	67%
Teised tulemusnäitajad			
Progressioonivaba periood (PFS), mediaan (kuud)	7,5 95% UI: 5,7-9,4	11,2 95% UI: 7,7-14,6	7,7 95% UI: 4,1-14,5
Üldine Elulemus (OS), mediaan (kuud)	34,0 95% UI: 25,6-NA	NA	28,3 95% UI: 19,5-NA
MRD negatiivsus	31,5%	29%	22%
Ravivastuse kestus (DoR), mediaan (kuud)	9,5	17,5	19,5

Tõsiseid kõrvaltoimeid esines ligikaudu 55% patsientidest. Tsütokiinide vabanemise sündroomi (CRS) registreeriti ligikaudu 75% patsientidest ning neurotoksilisust esines ligi kolmandikul.

Kuna otsest võrdlust talkuetamabi ja teklistamabi vahel ei ole teostatud, esitas taotleja võrdlemiseks kaudse võrdlusanalüüsi.



Joonis 1. Üldise elulemuse kaudse võrdluse tulemused talkuetamab vs teklistamab.

Tervisekassa hinnangul tuleb tulemuste tõlgendamisel siiski olla ettevaatlik, kuna nii teklistamabi kui ka talkuetamabi uuringutes puudus kontrollrühm ning võrdlus on seetõttu ankurdamata. Tulenevalt eelnevast on selle kasutatavus ravivalikute võrdleva väärtuse hindamisel piiratud. Võrdlusandmeid teiste alternatiividega võrreldes ei ole esitatud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kulutõhususe hindamiseks Eesti oludes RRMM 4+ raviliinis Eesti oludes on esitatud jaotatud elulemusmudel (*partitioned survival model*), mis võrdles talkuetamabi ja teklistamabi. Mudel tugines eelpool mainitud kaudsele võrdlusele. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisondiks on 30 aastat. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Mudelis kasutatakse baastsenaariumis harvendatud annustamist nii talkuetamabi kui teklistamabi puhul.

Tabel 2. Taotleja baasstenaariumi tulemused.

	Talkuetamab	Teklistamab	Täiendav
Kulud			
LY	5,56	2,72	2,84
QALY	3,57	1,83	1,74
	ICER/QALY		43 269 €

Taotleja on arvamisel, et talkuetamab kuulub kõrge lisandväärtusega ravimi kategooriasse: võrdluses teklistamabiga pikendab talkuetamab üldist elulemust 14,2 kuud (HR=0,49 [95% CI: 0,45–0,89]; p=0,0086), vastates sellega KLIR kriteeriumile.

Tervisekassa tähelepanekud:

Tervisekassa hinnangul ei saa talkuetamabi puhul rääkida KLIR kategooriast, kuna ravimeid võrreldakse kaudse võrdluse põhjal ning nii teklistamabi kui ka talkuetamabi uuringutes puudus kontrollrühm ning esitatud kaudne võrdlus on seetõttu ankurdamata. Samuti ei ole esitatud võrdlusandmeid teiste 4. ravirea alternatiividega ning talkuetamabi lisaväärtus võrreldes nendega ei ole teada.

Tervisekassa teostas lihtsustatud kulude võrdluse alternatiividega, mille põhjal on talkuetamab märkimisväärselt kallim kui teised ravivõimalused, kuid ei ole selge, kas hinnavahe on põhjendatud.

Tabel 3. Tervisekassa lihtsustatud kulude võrdlus.

Skeem	6 kuu ravimi kulu	Kulu (6 kuud)	Kulu (12 kuud)
Talkuetamab harvendatud skeem Tiitrimisannused esimesel nädalal : 0,01; 0,06; 0,4 mg/kg. 1. - 2. ravitsükkel 0,8 mg/kg iga kahe nädala järel; Alates 3. ravitsüklist 0,8 mg/kg iga 4 nädala järel	3 väiksemat viaali ja 17 suuremat viaali		
Talkuetamab SmPC skeem esimesel nädalal 4 algannust: 0,01; 0,06; 0,4; 0,8 mg/kg; seejärel 0,8 mg/kg iga 2 nädal	3 väiksemat viaali ja 27 suuremat viaali		
KRd Kartilzomilid Lenalidomiid Deksametasoon			
IRd Iksasomiib Lenalidomiid Deksametasoon			
Pd Pomalidomiid Deksametasoon			
Rd Lenalidomiid Deksametasoon			
Teklistamab harvendatud skeem Tiitrimisannused: päev 1 - 0,06mg/kg, päev 3 – 0,3mg/kg • 1. ravitsükkel: (ravinädalad 2-5) manustatakse teklistamabi doosis 1,5mg/kg 1x nädalas: päevadel 1 + 8 + 15 + 22; 2. ravitsükkel manustatakse teklistamabi doosis 1,5mg/kg 2x kuus: päevadel 1 + 15; alates 3. ravitsüklist manustatakse teklistamabi 1x kuus doosis 1,5mg/kg.	2 väiksemat viaali ja 12 suuremat viaali		

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul saaks Eestis taotletud näidustusel neljandas ravireas talkuetamabi kasutada keskmiselt 6 patsiendil aastas ning viiendas ravireas 9 patsiendil ehk kokku 15 patsienti.

Taotleja oletusi on raske kontrollida, kuna erinevates raviridades on palju ravivalikuid. Teklistamab lisati loetellu alates 1. jaanuarist 2026 ning seisuga 15.05.2026 on seda teenust (461R) kasutanud 12 patsienti.

Arvestades, et patsient vajab keskmiselt 13 ravikuuri harvendatud skeemiga ehk kolm viaali 3 mg ja 31 viaali 40 mg, mille maksumus on ■■■ eurot patsiendi kohta, oleks 15 patsiendi eeldatav kogukulu (müügimaht) ■■■ eurot. Lähtudes prognoosist, et kõik 15 patsienti saavad talkuetamabi, osad neljandas ja osad viiendas ravireas võib seda täies mahus lisakuluks lugeda.

Taotleja tagasiside:

- Võrdlus teiste alternatiividega. Esitatud kulutõhususe mudel võimaldab hinnata talkuetamabi kasu ka teiste hilisemates raviridades kasutatavate raviskeemidega võrreldes. Mudeli sisendid põhinevad Jansseni koostatud kaudsel ravivõrdlusanalüüsil,

kus MonumenTAL-1 uuringu tulemusi võrreldi LocoMMotion ning MoMMent reaalelu uuringutega. Talkuetamab parandab võrreldes peamiste kasutatavate alternatiividega (Kd, PVd, Pd) oluliselt elulemuse näitajaid, andes patsientidele juurde 3,73 eluaastat (LY) ning 2,41 QALY-t. Talkuetamabi täiendkulu võrreldes nimetatud alternatiividega oli ■■■ €, mille põhjal kujuneb ICER-i tulemuseks 39 421 € QALY kohta.

- Vajadus. Kuigi neljandas ja hilisemas ravireas on loetelupõhiselt olemas mitmeid ravivõimalusi, ei tähenda see, et need oleksid kliinilises praktikas konkreetsele patsiendile sobivad, võrreldava efektiivsusega või reaalselt kasutatavad. EHA/EMN ravijuhis rõhutab, et retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi ravi tuleb valida patsiendi varasema ravimkokkupuute, refraktaarsuse, haiguse bioloogia, varasema ravivastuse kestuse ja üldseisundi alusel. Seetõttu ei saa ravivajadust hinnata üksnes olemasolevate raviskeemide arvu põhjal. Eestis neljandas ja hilisemas ravireas kasutatavad alternatiivid (va teklistamab) põhinevad valdavalt juba varem kasutatud ravimiklassidel, eelkõige proteasoomi inhibiitoritel ja immunomodulaatoritel. *Triple-class exposed* või *triple-class refractory* RRMM-patsientidel on nende korduvkasutuse kliiniline väärtus piiratud, kuna haigus on sageli muutunud nende suhtes refraktaarseks või on varasem ravi katkestatud progresseerumise, toksilisuse või ebapiisava ravivastuse tõttu. Talkuetamabi lisaväärtus seisneb uues GPRC5D-sihtmärgiga toimetehhanismis, mis erineb nii tavapärastest raviskeemidest kui ka BCMA-suunalistest ravimitest. Esitatud kaudne ravivõrdlus toetab selle kliinilist lisaväärtust: talkuetamab saavutas võrreldes reaaleluandmetel põhineva arsti valitud raviga paremad tulemused kõigis hinnatud tulemusnäitajates, sealhulgas ORR-is, sügavates ravivastustes, PFS-is, TTNT-s ja OS-is.
- Keskmine talkuetamabi maksumus. Hilise ravirea retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi patsientide ravikestuse jaotus on eelduslikult asümmeetriline: osa patsiente katkestab ravi varakult progresseerumise või talumatuse tõttu, samas kui väiksem osa patsientidest võib jätkata ravi oluliselt kauem → kasutada mediaani. MonumenTAL-1 uuringu andmetel oli talkuetamabi ravi mediaanne kestus 8,986 kuud ehk ligikaudu 9,73 ravitsükli. Aritmeetiline keskmine ravi kestus oli 12,719 kuud ehk ligikaudu 13,8 ravitsükli. Seetõttu peab tootja põhjendatuks kasutada baasstsenaariumis mediaanset ravikestust. Mediaanse ravikestuse alusel vajab üks 75 kg patsient kokku 4 pakendit 2 mg/1ml N1 preparaati ning 19 pakendit 40 mg/1 ml N1 preparaati. Selle alusel kujuneb talkuetamabi ravimi maksumuseks patsiendi kohta ■■■ eurot. Keskmise ravikestuse alusel vajab üks 75 kg patsient kokku 4 pakendit 2 mg/1ml N1 preparaati ning 27 pakendit 40 mg/1 ml N1 preparaati. Selle alusel kujuneb talkuetamabi ravimi maksumuseks patsiendi kohta ■■■ eurot. Eeldusel, et ravile lisandub maksimaalselt 15 patsienti aastas ning patsientide ravi alustamine jaotub aasta jooksul ühtlaselt, kujuneb mediaanse ravikestuse korral esimese aasta hinnanguliseks ravikuluks ligikaudu ■■■ eurot ning järgnevatel aastatel kuni ligikaudu ■■■ eurot aastas.

Diskussioon:

Komisjon arutas talkuetamabi kliinilist ja majanduslikku põhjendatust retsidiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi ravis. Arutelus märgiti, et nimetatud ravietapis on juba mitmeid ravivõimalusi ning taotluse eesmärk on lisada olemasolevate ravivõimaluste hulka täiendav ravim.

Kliinilise efektiivsuse hindamisel käsitleti taotleja esitatud kaudset võrdlust talkuetamabi ja teklistamabi vahel. Taotleja hinnangul pikendab talkuetamab võrdluses teklistamabiga patsientide üldist elulemust 14,2 kuud, kuid tõstatus küsimus, kas see tulemus on usaldusväärne. Komisjon leidis, et esitatud ankurdamata kaudne võrdlus on suure ebakindlusega, kuna mõlema ravimi uuringutes puudus võrdlusrühm ning seetõttu ei ole võimalik teha häid järeldusi ravimite omavahelise efektiivsuse kohta. Lisaks, Eesti hematoloogide hinnangul on talkuetamab ja teklistamab ravitoimelt võrreldavad ning peamine erinevus seisneb nende kahe vahel vaid kõrvaltoimete profiilis. Teklistamabi peetakse paremini talutavaks, kuid selle kasutamisega kaasneb suurem immuunsupressioon, samas kui talkuetamabi puhul esineb sagedamini maitsetundlikkuse häireid, suukuivust, nahakuivust ja küünte murdumist, mis võivad mõjutada patsiendi elukvaliteeti. Ka ravijuhendites on nii talkuetamab kui ka teklistamab samas ravireas. Seetõttu leidis komisjon, et talkuetamabi ja teklistamabi võib pidada samaväärseteks ravimiteks.

Majandusliku hindamise käigus arutati taotleja esitatud kulutõhususe analüüsi ning ravimite kulude võrdlemise meetodikat. Kuna majandusmudel tugines talkuetamabi ja teklistamabi ankurdamata kaudsele võrdlusele, mida komisjon ei pidanud usaldusväärseks, hinnati ka mudeli kulutõhususe tulemused ebakindlaks. Täiendavat kahtlust tekitas asjaolu, et kuigi taotleja hinnangul pikenes talkuetamabi kasutamisel üldine elulemus 14,2 kuu võrra, oli mudelis saadud eluaastate võit (LYG) 2,84, mis ei olnud esitatud kliiniliste tulemustega kooskõlas.

Komisjon leidis, et kuna hematoloogide hinnangul on talkuetamab ja teklistamab kliiniliselt võrreldava toimega, on põhjendatud lähtuda nende ravimite omavahelisest kulude võrdlusest. Arutati, milline meetodika on selleks sobivaim. Leiti, et võimaluse korral tuleks kasutada aritmeetilist keskmist, kuna see kajastab paremini kogu patsientide populatsiooni ravikestuse varieeruvust, sealhulgas nii lühikese kui ka pika ravikestusega patsiente. Vastavate andmete puudumisel võib lähtuda mediaansest ravikestusest.

Arutelu käsitleti ka elranatamabi positsiooni ravivalikus. Ekspertide hinnangul on elranatamab ja teklistamab toimeelt sarnased ning ravivalikus piisab ühest neist. Seevastu talkuetamabi erinev toimemehhanism ja kõrvaltoimeprofiil põhjendavad selle käsitlemist täiendava ravivõimalusena. Seetõttu leidis komisjon, et talkuetamabi hüvitamist võib toetada tingimusel, et selle ravimikulu ei ületa teklistamabi ravimikulu.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline):

Komisjon toetab talkuetamabi lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu tingimusel, et talkuetamabi ravimikulud ei ületa teklistamabi ravimikulud.

5. BUROSUMAB

Taotlus: 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.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

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

XLH-ga patsientide keskmine eluiga on hinnanguliselt 61–64 eluaastat, samas kui kontrollrühmas on see 68–73 eluaastat (Suurbritannia andmed).

XLH on harvaesinev haigus, mille hinnanguline levimus täiskasvanutel on 0,67–1,33 juhtu 100 000 elaniku kohta ning kogu populatsioonis (täiskasvanud ja lapsed kokku) 1,7–4,8 juhtu 100 000 elaniku kohta, mis vastab Eesti kontekstis ligikaudu 22–64 patsiendile.

Taotleja prognoosi järgi on Eestis umbes 7 täiskasvanud XLH patsienti kes vajaks burosumabravi. Burosumabi TTL-i kandmisel (lastel) lähtuti harvikaigusega ravimite rahastamise põhimõttest. Aastatel 2021–2025 sai burosumabravi 7 last või noorukit, 2026 aasta juuni alguse seisuga saab ravi teenusega 269R 8 patsienti.

Alternatiivne ravi:

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 ja rahastatud erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel.

Ravijuhendid

1. Haffner et al 2025:

- Lapsed:
 - 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 kasvupeatuse korral.
 - Burosumabi ravi jätkatakse sageli ka pärast kasvu lõppu, et toetada luumassi maksimaalset kujunemist.
- Täiskasvanud:
 - 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.

2. Khan et al 2025: X-liitelise hüpfosfateemia täiskasvanud patsientide (XLH) käsitlese rahvusvahelise tööühma kliiniline ravijuhend soovib burosumabi kasutamist järgmiselt:
- Täiskasvanutel, kellel esinevad luumurrud või pseudomurrud, soovatakse burosumabravi ravi mitte saamise asemel (tugev soovitus, mõõdukas tõendus).
 - Täiskasvanutel, kellel luumurde ega pseudomurde ei esine, soovatakse burosumabravi ravi mitte saamise asemel (tingimuslik soovitus, madal tõendus).
 - Täiskasvanutel, kellel esinevad luumurrud või pseudomurrud, soovatakse burosumabravi konventsionaalse ravi (aktiivne D-vitamiin ja fosfaadisoolad) asemel (tingimuslik soovitus, madal tõendus).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Käesolev taotlus toetub läbiviidud 3. faasi uuringutele CL303 ja CL304, jätku-uuringule BUR02 ja reaalelu andmetele (Florenzano 2025 ja Bubbear 2025).

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

Esmase 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 kogu uuringu vältel, platseebo rühmas oli topeltpimedal raviperioodil (0.-24. nädal) normaliseerumine minimaalne (MID: 94,1% vs 7,6%; $p<0,0001$). Burosumab parandas neerutorukestes fosfaadi tagasiimendumist (TmP/GFR; teisene tulemusnäitaja).

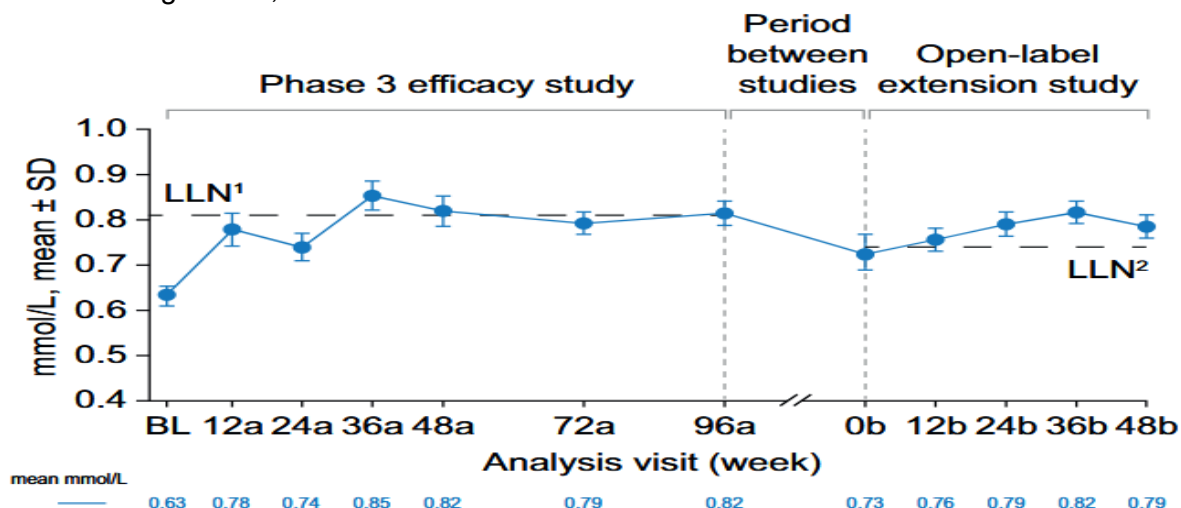
Burosumab soodustas luumurdude ja pseudoluumurdude paranemist. 52%-l patsientidest (70/134) esines ravieelselt aktiivseid (ravimata) luumurde ($n=27$) või pseudoluumurde ($n=129$), mis paiknesid peamiselt alajäsemetes. Burosumabi ravi tulemusel paranesid luumurrud paremini kui platseebo rühmas. Täieliku 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.

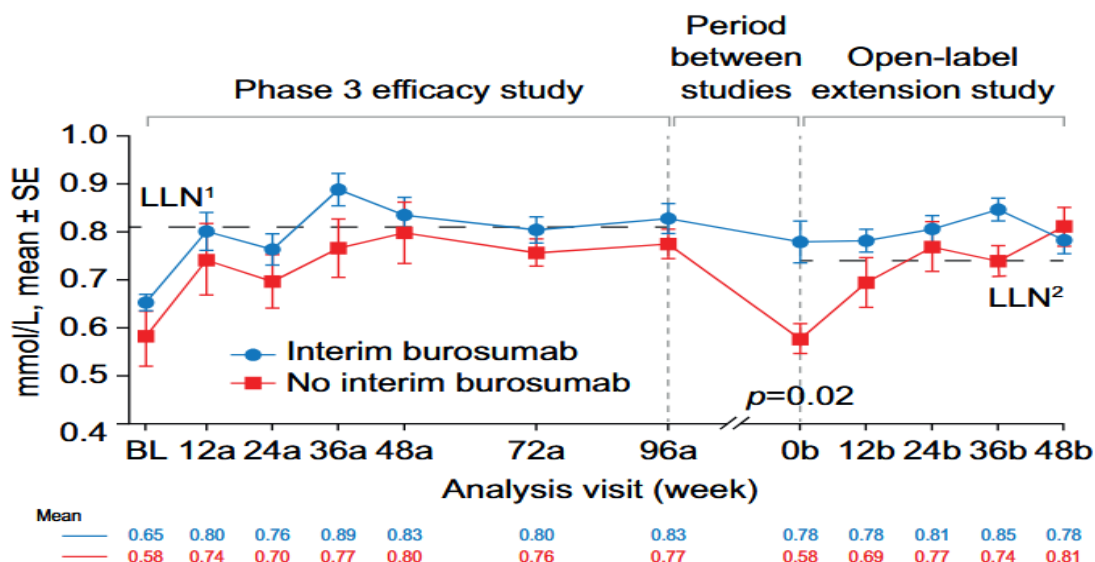
Burosumabi ohutusprofiil oli soodne: kõrvaltoimed olid enamasti kerged kuni mõõdukad, ravi katkestamisi ei esinenud. 3. või 4.astme kõrvaltoimeid esines 14% platseebo ja 12% burosumabi rühma patsientidel 0.-24.nädalal.

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).

Fosfaadi kontsentratsioon paastuseerumis püsis üle normi alampiiri (LLN = 0,81 mmol/l) kogu BUR02 uuringu vältel, kuni nädalani 48b:



Lisaks viidi läbi *post hoc* analüüsid, et hinnata ravi vahepealse katkestamise võimalikku mõju burosumabi pikaajalistele ravitulemustele:



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 algtasemel 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 toimetehhanismi 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 ja Suurbritannias toetasid uuringute leide.

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-keskmise muutus algtasemest BPI suurima valu skooris	-1,77	-1,82	na
LS-keskmise muutus algtasemest WOMAC jäikuse alaskaala skooris	-21,39	-22,93	-10,16
LS-keskmise muutus algtasemest kuni 96. nädalani WOMAC füüsilise funktsiooni alaskaala skooris	-17,38	-18,03	-5,68
LS-keskmise muutus algtasemest BFI skooris	-1,75	-2,14	na
LS-keskmise muutus algtasemest 6- MWT-s (valikuline)	47,67	51,90	na

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Esitati Markovi mudel, mis võrdleb burosumabi ja standardravi (SoC). SoC koosneb konventsionaalsest ravist (suukaudne fosfaat ja aktiivne D-vitamiin) või toetavast ravist (*best supportive care*, BSC). 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 (100. eluaastani) ning kulud ja tulud on diskonteeritud 3,5% määraga aastas.

Tabel 2. Taotleja baasstenaariumi tulemused.

	Burosumab	SoC	Täiendav
Kulud			
QALY	10,65	7,14	3,51
	ICER/QALY		800 503 €

Tervisekassa tähelepanekud:

A. Mudelis kasutatud ajahorisont (kuni 100. eluaastani) on ebarealistlikult pikk ning võib viia ravi pikaajalise mõju ülehindamiseni, arvestades, et kliiniliste uuringute jälgimisperiood 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 3. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused.

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 €
A+B+C+D+E	3,06		1 034 388 €

Harvikaiguste ravimite rahastamise korral on Tervisekassa varasemalt lähtunud kindlast aastasest ravi maksumusest patsiendi kohta (kuni 100 000 €), mis antud ravimi korral on ületatud.

Burosumabi manustamine on kehakaalupõhine. Taotleja mudeli alusel vajab patsient aastas keskmiselt 80,7 viaali (10 mg) burosumabi. Aastane kulu ühele patsiendile (koos tagasimakse arvestusega) on seega keskmiselt ■■■ €. 33 kg kehakaaluga – ■■■ €, 70 kg – ■■■ €, 90+ kg (maksimaalne annus) – ■■■ €.

Potentsiaalne lisakulu:

Aastane kulu ühe patsiendi kohta (koos tagasimakse arvestusega) on ■■■ eurot (33 kg kehakaalu korral ■■■ eurot, 70 kg kehakaalu korral ■■■ eurot ja üle 90 kg kehakaalu korral ■■■ eurot).

Seitsme uue patsiendi ravikulu aastas oleks seega ligikaudu ■■■ eurot (maksimaalselt ■■■ eurot).

Kokkuvõttes esineb patsientide arvu prognoosimisel ja kaalu arvestamisel märkimisväärne ebakindlus. Positiivse otsuse korral soovitab Tervisekassa sõlmida mahuleppe.

Väljakirjutamise tingimused

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

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.

Aruteluks on erinevad väljakirjutamise tingimused:

- Laiemad sarnaselt Ühendriikiide 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;
 - 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 (≥ 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 hüperparatüreoidismi või nefrokaltsinoosi teke.

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.

Diskussioon:

Komisjon arutas burosumabi kliinilist ja majanduslikku põhjendatust seoses XLH raviga täiskasvanud patsientidel, võttes arvesse nii patsientide arvu kui ka ravimi tõenduspõhisust ja kulutõhusust.

Patsientide arvu osas märgiti, et teoreetiliselt võib Eestis olla 22–64 XLH-ga patsienti, kuid teadaolevalt on hetkel tuvastatud 7 täiskasvanud patsienti, kes ravi ootavad, ning 8 last, kes juba saavad ravi, kokku 15 patsienti. Seega jääb teadaolev sihtrühm alla 20 patsiendi piiri, mis vastab TTH juhendiharvikaiguste definitsioonile. Samas rõhutati ebakindlust tegeliku haiguse levimuse osas ning võimalust, et patsiente võib olla oluliselt rohkem. Sellest tulenevalt peeti vajalikuks riski maandada mahupiiranguga, et vältida sihtrühma olulist suurenemist, mis võiks viia harvikaiguse rahastuse tingimuste mittevastavuseni.

Kliinilise efektiivsuse osas märgiti, et esmane tulemusnäitaja on seerumi fosfaadi normaliseerumine üle normi alampiiri, mida käsitletakse surrogaatnäitajana ning mille osas esineb platseeboga võrreldes selge erinevus. Samas tõstatas komisjonis küsimus, milline on selle muutuse otsene kliiniline tähendus patsientide jaoks. Luumurrud on seotud tugeva valuga. Uuringus CL303 ei täheldatud erinevust opioidide kasutamises, kuid pikema jälgimisperioodiga andmetes on kirjeldatud opioidide kasutamise vähenemist 26%-lt 13%-le ning valuvaigistite kasutamise vähenemist 81%-lt 48%-le, mis viitab võimalikule kasule valu kontrolli osas. Lisaks viitavad uuringud võimalikule kasule luumurdude vähenemises ja paranemise soodustamises. Kokkuvõttes leidis komisjon, et burosumabil võiks kliiniline kasu ka täiskasvanute ravis olla.

Täiskasvanute ravi kestuse ja ravikriteeriumite osas tõdeti ebamäärasust, kuna erinevalt pediaatrilisest populatsioonist ei ole ravi kestus täiskasvanutel selgelt piiritletud. Tutvuti Tervisekassa pakutud kriteeriumitega ravi alustamiseks ja lõpetamiseks, kuid komisjon leidis, et nende täpsem määratlemine vajab erialaspetsialistide sisendit.

Täiendavalt arutati sihtrühma võimalikku kitsendamist ning viidati ravijuhistele, kus täiskasvanutel on tugev soovitus eeskätt patsientidel, kellel esinevad luumurrud või pseudolumurrud ning kes on eelnevalt saanud standardravi. Samas märgiti, et kliinilises praktikas jõuavad patsiendid tõenäoliselt aja jooksul nagunii standardravilt burosumabi ravile. Komisjon pidas siiski oluliseks, et enne burosumabi kasutamist oleks tagatud standardravi kasutamine teatud ajaperioodi jooksul. Lisaks rõhutati geneetilise diagnoosi kinnitamise vajadust. Lõplikud kriteeriumid tuleks aga kokku leppida erialaspetsialistidega.

Majandusanalüüsi osas toodi välja, et taotleja mudeli kohaselt on eluaegse ajahorisondi juures QALY võit 3,5, mis ei ole hinnatud väga suureks. Arutati ka ajahorisondi sobivust – 20-aastast perspektiivi peeti ühelt poolt konservatiivseks, arvestades haiguse eluaegset kulgu, kuid teisalt põhjendatuks, kuna kliiniliste uuringute jälgimisperiood on olnud lühike. Saadud kulutõhususe näitaja oli siiski märkimisväärselt kõrge. Kuna komisjon leidis, et XLH võib käsitleda harvikaigusena, otsustati toetada burosumabi rahastamist tingimusel, et kõigi patsientide aastane ravikulu, sõltumata kehakaalust, jääb alla 100 000 euro. Sellisel hinnatasemel võiks burosumabi ravi olla täiskasvanutele rahastatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon toetab burosumabi rahastamist XLH näidustusel täiskasvanutele tingimusel, et kõigi patsientide aastane ravikulu, sõltumata kehakaalust, jääb alla 100 000 euro. Lisaks lepitakse tootjaga kokku mahupiirang kuni 20 patsiendile. Komisjon peab vajalikuks, et ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid töötatakse välja koostöös erialaspetsialistidega.

6. SUGEMALIMAB

Taotlus: Ewopharma OÜ taotleb uue ravimiteenuse „Sugemalimabi monoravi mitteresetseeritava III staadiumi mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) raviks täiskasvanutel, kellel puuduvad EGFR-i sensibiliseerivad mutatsioonid või ALK- või ROS1 genoomiaberratsioonid, kelle kasvaja ekspresseerivad PD-L1-d $\geq 1\%$ kasvajakudest ja kelle haigus ei ole progresseerunud pärast plaatinapõhist kemoradioterapiat (CRT-d)“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu.

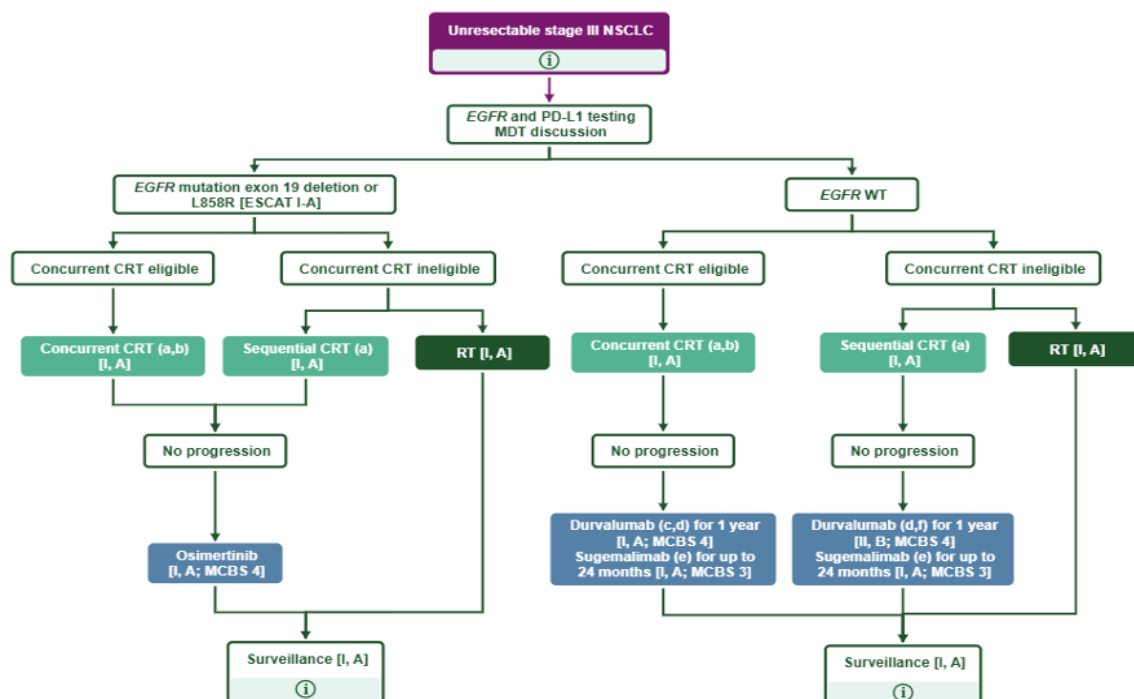
Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja moodustades 12,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18,5%). Histoloogia alusel jaguneb kopsuvähk: mitteväikerakk-kopsuvähiks (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) ja väikerakk-kopsuvähiks (*small cell lung cancer*, SCLC).

Eesti Vähiregistri viimase 5 aasta andmetel diagnoositakse kopsuvähk igal aastal ~ 827 isikul. Ligikaudu 30%-l NSCLC patsientidest diagnoositakse haigus kaugelearenenud staadiumis (III staadium), millest ~80% on mitteresetseeritavad. III staadium jaguneb IIIA, IIIB ja IIIC alagruppideks. III staadiumi NSCLC 5 aasta elulemus on 36%, 26% ja 13% vastavalt staadiumites IIIA, IIIB ja IIIC.

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2021. aastal kopsuvähk III staadiumis keskmiselt 16,5% ehk umbes 116 patsiendil.



Joonis 1. (European Society for Medical Oncology) 2026. a ravijuhendi soovitused mitteresetseeritava NSCLC raviks.

Alternatiivne ravi:

Antud näidustusel on sugemalimabi alternatiiviks tervishoiuteenuse 265R „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur“ raames kättesaadav ravim:

durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus GEMSTONE-301 hinnati sugemalimabi efektiivsust ja ohutust konsolideeriva ravina ≥ 18 -aastastel täiskasvanutel, kellel oli histoloogiliselt või tsütoloogiliselt kinnitatud mitteresetseeritav sensibiliseerivate EGFR mutatsioonideta või ALK- või ROS1-genoomi aberratsioonideta III staadiumi NSCLC ning kelle haigus ei olnud progresseerunud pärast samaaegset või järjestikust CRT-d. Patsiendid (N=381) randomiseeriti suhtes 2:1 saama sugemalimabi 1200mg intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=255) või platseebot intravenoosselt iga 3 nädala järel (n=126). Ravi jätkati kuni haiguse progresseerumiseni, talumatu toksilisuse tekkeni, patsiendi nõusoleku tagasivõtmiseni või maksimaalselt 24 kuu jooksul.

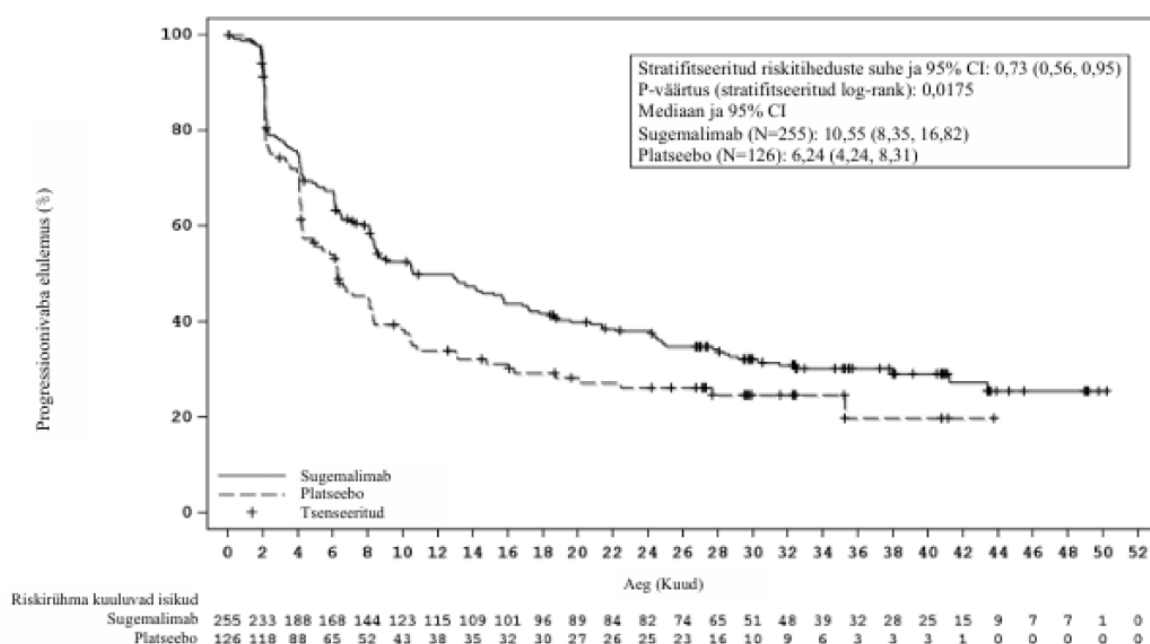
Uuringu patsiendid olid asiaadid, vanuse mediaan oli 61 aastat. 66,7% sai enne randomiseerimist samaaegset kemoradioterapiat ja 33,3% sai järjestikust

kemoradioterapiat. 175 osaleja puhul, kelle PD-L1 ekspressioon oli teada, oli 54,3% $\geq 1\%$ ja 45,7% $< 1\%$.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood, mida hindas pimendatud sõltumatu keskne hindamiskomitee (BICR) vastavalt uuringuarsti RECIST v1.1-le. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, objektiivse ravivastuse määr, ravivastuse kestus ja aeg surmani või kaugmetastaaside tekkeni, mida hindas samuti BICR vastavalt uuringuarsti RECIST v1.1-le.

Uuringu vaheandmete analüüsil (andmelõike kuupäev 08.03.2021) leiti, et BICR-i hinnangul pikendas sugemalimab statistiliselt oluliselt PFS võrreldes platseeboga, mediaanne PFS sugemalimabi rühmas oli 9,0 kuud (95% UV; 8,1–14,1) vs platseeborühmas 5,8 kuud (95% UV; 4,2–6,6). (HR=0,64 (95% UV; 0,48–0,85; $p=0,0026$). OS andmed olid vaheanalüüsi ajal ebaküpsed ning lõplikke järeldusi ei saanud teha, mediaanset OS-i ei olnud sugemalimabi rühmas saavutatud, platseeborühmas oli mediaanne OS 24,1 kuud (95% UV; 16,5–NR), (HR=0,44; 95% UV 0,27–0,73; $p=0,0009$). ORR tulemused olid rühmade vahel sarnased. Mediaanset ravivastuse kestust (DoR) ei olnud sugemalimabi rühmas saavutatud (95% UV; 8,5–NR) ning platseeborühma patsientidel oli see 6,0 kuud (2,2–NR).

Viimase analüüsi andmetel (andmelõike kuupäev 03.04.2023) oli mediaanne PFS sugemalimabi rühmas 10,6 kuud (95% UV; 8,4–16,8) ning platseebo rühmas 6,2 kuud (95% UV; 4,2–8,3) (HR 0,73; 95% UV; 0,56–0,95; $p=0,0175$). Mediaanne OS oli sugemalimabi rühmas 47,4 kuud (95% UV; 34,3–NR) ja platseebo rühmas 32,4 kuud (95% UV; 24,1–NR) (HR 0,78 [95% UV; 0,57–1,05], $p=0,1036$), kuid tulemus polnud statistiliselt oluline. BICR-i poolt hinnatud ORR oli mõlemas rühmas sarnane, mediaanne DoR oli sugemalimabi rühmas 24,1 kuud (95% UV; 11,6–NR) ja platseebo rühmas 8,4 kuud (95% UV; 4,2–NR). OS-i viimase analüüsi ajal oli BICR-i hinnangul mediaanne TDDM sugemalimabi rühmas 15,2 kuud (95% UV; 10,3–19,1) ja platseebo rühmas 10,5 kuud (95% UV; 7,1–17,0; HR oli 0,83 (95% UV; 0,64–1,07).



Joonis 1. Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse (PFS) kõver, hinnatud BICR-i poolt.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

■

Tabel 1. ■

Ravim	Pakend	Hind TK-le	Kehakaal	Viaale	Tsükli maksumus	Tsükleid kokku	Ravi maksumus
Sugemalimab	600 mg N2	■	≤ 115 kg	2	■	12 (GEMSTONE-301)	■
Durvalumab	500 mg N1	■	> 30 kg	3	■	12 (PACIFIC-5)	■

■

Tervisekassa tähelepanekud:

Sugemalimabi ravi kulu on arvestatud ≤115kg kaaluva patsiendi alusel, uuringutes on NSCLC patsientide hulgas raporteeritud, et 7-13% patsientidest on rasvunud. Seega peaks kaalutud keskmise kulu juures võtma arvesse, et tõenäoliselt 10% patsientidest on kehakaaluga >115kg. ■

Ravi sugemalimabiga võib SPC andmetel kesta kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni (uuringus maksimaalselt 24 kuud), ravi durvalumabiga võib kesta kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni või maksimaalselt 12 kuud. ■

Durvalumabiga teostatud varasemas uuringus PACIFIC said patsiendid ravi 40 nädalat, mis vastab 10-le 4-nädalasele ravitsüklile, ka reaalelu andmed viitavad, et tegelik ravi kestus durvalumabiga on lühem kui uuringus PACIFIC-5.

■

Tabel 2. ■

Ravim	Pakend	Hind TK-le	Kehakaal	Viaale	Tsükli maksumus	Tsükleid kokku	Ravi maksumus
Sugemalimab	600 mg N2		10% >115kg	2-3		12 (GEMSTONE-301)	
Durvalumab	500 mg N1		> 30 kg	3		12 (PACIFIC-5)	
						10 (PACIFIC)	
						8 (Duan R et al)	
						9 (36 nädalat)	

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on välja toonud, et teenust 265R kasutas C34 näidustusel 2024.-2025. aastal keskmiselt 134 patsienti, millest III staadiumi mitteresetseeritava NSCLC ravi durvalumabiga moodustas hinnanguliselt 11% (durvalumabi osakaal teenuses). ■■■

Tervisekassa toob välja, et teenust 265R „Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur“ kasutas 2025 aastal 482 patsienti ning enamusel neist (370) oli kaasuv diagnoos (mitte põhidiagnoos) C34, seega võib oletada, et ca ■■■.

■■■

Taotleja tagasiside:

■■■

Tabel 3. Tervisekassa ülevaade durvalumabi mediaansest ravikestusest erinevate uuringute korral.

Uuring	cCRT	sCRT	PFS tulemus	OS tulemus	OS statistiliselt oluline?	Mediaanne ravi kestus
PACIFIC	100%	0%	HR 0,52	HR 0,68	Jah	~40 nädalat (~20 q2w annust)
PACIFIC-5	~68%	~32%	HR 0,75	HR 0,87	Ei (p=0,346)	~48 nädalat (12 q4w tsükli)
GEMSTONE-301	~67%	~33%	HR 0,73	HR 0,78	Ei (p=0,1036)	~36 nädalat (12 q3w tsükli; mediaanne ravi 9 kuud)
PACIFIC-R (reaalelu)	~75–80%	~20–25%	rwPFS 21,7 kuud	mOS 59,0 kuud (5 a analüüs)	Võrdlusrühm puudub	~48 nädalat (11 kuud)
Duan R reaalelu	valdavalt cCRT	väga vähe	PFS sõltus ravi kestusest	OS sõltus ravi kestusest	Võrdlusrühm puudub	~32 nädalat (16 q2w annust)
Itaalia multicenter real-world	58,7%	41,3%	puudub platseebovõrdlus	puudub platseebovõrdlus	Võrdlusrühm puudub	~26 nädalat (13 q2w annust)

Diskussioon:

Komisjon arutas sugemalimabi kasutamist mitteresetseeritava NSCLC ravis. Arutelu keskendus peamiselt võrdlusravi ehk durvalumabi kestuse eeldustele ning sugemalimabi majanduslikule mõjule.

Komisjon käsitles Tervisekassa ja taotleja erinevaid eeldusi ravi kestuse osas sugemalimabi ja durvalumabi võrdlemisel. Tervisekassa arvutustes eeldati, et mõlema ravimi ravi kestus on võrdne ehk 36 nädalat (sugemalimab 12 tsüklit, durvalumab 9 tsüklit). ■■■

Arutleti, milline ravikestuse eeldus peegeldab paremini tegelikku kliinilist kasutust ning kuidas erinevad eeldused mõjutavad kulude võrdlust. ■■■ Durvalumabi ravikestuse mediaan jääb 26–48 nädala vahele.

Täiendavalt käsitleti ebakindlust sugemalimabi reaalelulise kasutuse osas, sh võimalust, et ravi võib jätkuda kauem kui uuringutes fikseeritud 12 tsüklit, kuna ravimi kasutus ei ole samal viisil ajaliselt piiratud kui durvalumabil, mille kasutus on SPC järgi piiratud ühe aastaga. ■■■. Komisjon tõi esile, et reaalselt kasutust ei ole võimalik täpselt hinnata ka durvalumabi puhul, kuna durvalumab on Tervisekassa andmestikus komplekshinna koosseisus.

Arutati ka sihtrühma suurust ja eelarvemõju. Taotleja hinnangul on ravile sobivaid patsiente ligikaudu 15, samas kui Tervisekassa hinnangul võib sihtrühm ulatuda kuni 53 patsiendini. Erinevus tuleneb sellest, et taotleja lähtus põhidiagnoosist, samas kui Tervisekassa statistikas esineb diagnoos C34 sageli kaasuva diagnoosina, mis suurendab hinnangulist patsientide arvu ja eelarvemõju.

Komisjon leidis kokkuvõttes, et taotleja kulude võrdlus GEMSTONE-301 ja PACIFIC-5 uuringute alusel on metodoloogiliselt põhjendatav, kuna tegemist on põhiuuringutega ja uuringute kaasamiskriteeriumid olid sarnased. Samas esineb ebakindlus nii sugemalimabi tegeliku ravikestuse kui ka sihtrühma suuruse osas ning lisaks puudub täpne teadmine patsientide kehakaalu jaotuse kohta, mis mõjutab kogukulu. ■■■. Komisjon otsustas toetada taotluse rahuldamist tingimusel, et ■■■■■■.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon toetab sugemalimabi rahastamist mitteresetseeritava NSCLC näidustusel tingimusel, et ■■■.

Ott Laius

Juhataja

Mari Reiman

Protokollija