

RAVIMIKOMISJONI 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: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)

Protokollija: Mari Reiman (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Tesepelumab (Lisa 7. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tezspire** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti arvamus, Tervisekassa arvamus).
2. Tirsepatiid (Lisa 8. Eli Lilly S.A taotluse uuendused ravimi **Mounjaro** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Tervisekassa uuendatud arvamus, Ravimikomisjoni 08.05.2025 protokoll).

1. TESEPELUMAB

Taotlus: taotletakse tesepelumabi (Tezspire) 100% kompenseerimist koos intranasaalsete kortikosteroididega raske kroonilise rinosinusiidi koos nina polüüpididega (KRSwNP) (RHK-10 järgi J32 ja J33) täiskasvanud patsientide raviks, kelle puhul ravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või operatsioon ei taga piisavat haiguse kontrolli.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline rinosinusiit koos ninapolüüpididega ehk KRSwNP on pikaajaline nina- ja ninakõrvalurgete limaskestast põletik koos põletikuliste masside ehk polüüpididega, mis esinevad tavaliselt mõlemas ninaõõnes. Patofüsioloogiliselt viib KRSwNP-i tekkeni immuunsüsteemi põhjustatud põletik. Haigusele iseloomulikud peamised sümptomid on ninakinnisus, ninaeritis, lõhnatajuhäired, näopiirkonna valud või survetunne. Lisaks esineb patsientidel tihti unehäireid ja uneapnoed ning patsientide jaoks on suureks probleemiks ka varajane ärkamine ja väsimus.

Taotleja hinnangul vajaks tesepelumabi esimesel aastal 99 patsienti.

Alternatiivne ravi

Kui kirurgiline ravi kombinatsioonis sobiva medikamentoose raviga (intranasaalne kortikosteroid + ninaloputus) jääb ebapiisavaks, siis on edasised Tervisekassa poolt rahastatud võimalikud ravivalikud järgmised:

- bioloogiline ravi dupilumabiga või mepolizumabiga patsientidel, kes vastavad monoklonaalsete antikehade ravi kriteeriumitele;
- suukaudne aspiriin (pärast aspiriini desensibiliseerimist) mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ägeneva hingamisteede haigusega (NERD) patsientidel;
- süsteemsed kortikosteroidid;
- pikemaajaline ravikuur antibiootikumidega, kuid juhitakse tähelepanu, et tõendusmaterjali kvaliteet on madal.

EPOS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) 2020 soovib bioloogilisi ravimeid teatud raske ja kontrollimatu KRSwNP korral, aga tesepelumabi EPOS 2020 ei nimeta. 2021–2022 paiku käsitlesid kokkuvõttes ninapolüüpide jaoks peamiselt teisi bioloogilisi ravimeid, näiteks dupilumabi, omalizumabi ja mepolizumabi. Tesepelumabi sai KRSwNP ravi näidustuse Euroopa Liidus 22. oktoobril 2025.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus WAYPOINT hinnati tesepelumabi efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientidel, kellel oli raske ja kontrollimatu krooniline rinosinusiit ninapolüüpidega. Uuringusse kaasati 408 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas tesepelumabi annuses 210 mg iga 4 nädala järel või platseebot, mõlemad lisaks standardravile (intranasaalne glükokortikosteroid). Ravi kestis 52 nädalat.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid muutus ninapolüüpide skooris (NPS, 0–8) ja ninakinnisuse skooris (NCS, 0–3) 52. nädalaks.

Tesepelumab vähendas statistiliselt oluliselt ninapolüüpide skoori võrreldes platseeboga (LS keskmine erinevus –2,07; 95% UV: –2,39 kuni –1,74; $p < 0,001$) ning parandas ninakinnisust (LS keskmine erinevus –1,03; 95% UV: –1,20 kuni –0,86; $p < 0,001$). Paranemine ilmnis varakult ning püsis kogu uuringuperioodi vältel.

Oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate osas täheldati samuti järjepidevat ja kliiniliselt olulist kasu. Lõhnataju häire vähenes (LS keskmine erinevus –1,00; 95% UV: –1,18 kuni –0,83; $p < 0,001$) ning patsientide elukvaliteet paranes märkimisväärselt, mida peegeldas SNOT-22 (0–110) skoori oluline langus (LS keskmine erinevus –27,26; 95% UV: –32,32 kuni –22,21; $p < 0,001$).

Tesepelumabi ravi seostus ka märkimisväärselt väiksema vajadusega kirurgilise sekkumise ja süsteemsete glükokortikoidide kasutamise järel. Kombineeritud näitaja (kirurgia või süsteemne steroidravi) osas oli HR=0,08 (95% UV: 0,03 kuni 0,17; $p < 0,001$), kusjuures vastav vajadus esines 5,7% tesepelumabi rühmas võrreldes 30,6% platseeborühmas. Nina polüüpide kirurgia vajadus oli oluliselt väiksem (HR=0,02; 95% UV: 0,00 kuni 0,09; $p < 0,001$; vastavalt 0,5% vs 22,1%) ning süsteemsete glükokortikoidide kasutamine vähenes (HR=0,12; 95% UV: 0,04 kuni 0,27; $p < 0,001$; vastavalt 5,2% vs 18,3%).

Taotleja on lisaks esitanud kaudse võrdlusuuringu, milles võrreldi tesepelumabi teiste bioloogiliste ravimitega – dupilumab ja mepolizumab – näidati, et tesepelumabi efektiivsus oli võrreldav dupilumabiga peamistes kliinilistes tulemusnäitajates (NPS, SNOT-22), kuid ületas mepolizumabi efektiivsust enamikus hinnatud tulemustes. Oluline on, et tesepelumabi kasutamisel täheldati statistiliselt olulist vähenemist kirurgilise ravi vajaduses ning pikemat aega esimese kirurgilise sekkumiseni võrreldes nii dupilumabi kui ka mepolizumabiga.

Tervisekassa toob välja, et tegemist on ravivõimaluste omavahelise võrdlusega ja seda ei saa käsitleda otseselt ravimite efektiivsuse võrdlusuuringuna. Uuringud erinevad populatsiooni, disaini ja tulemusnäitajate osas, mistõttu ei pruugi võrdlus olla usaldusväärne.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulumineerimise analüüsi, mille eesmärk on hinnata tesepelumabi kulu võrreldes dupilumabiga ja mepolizumabiga KRSwNP ravis Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Ravimitevaheline võrdlus põhineb kaudsel võrdlusel (võrgustik meta-analüüs, NMA), mille eesmärk oli hinnata tesepelumabi suhtelist efektiivsust võrreldes nimetatud alternatiividega.

Tabel 1. Ravimite kulud.

Ravim	Annus	Jaemüügi hind	Pakendeid aastas	Aastane kulu
Tesepelumab (Tezpire) 210mg N1	210mg korra 4 nädala jooksul		13	
Dupilumab (Dupixent) 300mg N2	300mg korra 2 nädala jooksul		13	
Mepolizumab (Nucala) 100mg N1	100mg korra 4 nädala jooksul		13	

Tesepelumabi hind peab langema ■%, et tagada kuluneutraalne hind võrreldes soodsaima alternatiiviga.

Potentsiaalne lisakulu:

Tesepelumabi kasutuselevõtt võib taotleja hinnangul osaliselt asendada mepolizumabi ning teatud juhtudel ka dupilumabi, eelkõige patsientidel, kellel ei saavutata nimetatud toimeainetega piisavat ravivastust.

Taotleja esitatud analüüsis eeldatakse, et esimesel aastal hakkab 40% patsientidest kasutama tesepelumabi. Lisaks eeldatakse, et kasutajate arv igal aastal kasvab.

Tabel 2. Tesepelumabi jaemüügi maht.

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
CRSwNP patsientide arv	99	135	188	267
Tezpire turu osakaal	40%	50%	60%	70%
Patsientide arv	40	68	113	187
Pakendite arv	12	12	12	12
Jaemüügi maht				

Tervisekassa toob välja, et kuluneutraalsete ravimite kasutamisel Tervisekassale lisakulu ei teki, kuid kui tegemist on võrdväärse efektiivsusega ravimiga, peetakse seda "*me too*" ravimiks ning pakendi kulu peaks võrdlusravist olema ca 10% väiksem.

Väljakirjutamise tingimused:

Hetkel kehtivad alternatiivsele ravimile, dupilumabile, järgmised rakendustingimused:

RV: allergoloog-immunoloog, otorinolarüngoloog

- vähemalt kolmeliikmelise kõrva-nina-kurguarstidest koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendile, kellel on raske krooniline rinosinusiit ning ninapolüpooside raviks on viimase 2 aasta jooksul teostatud vähemalt 2 endoskoopilist siinuse operatsiooni või üle kolme endoskoopilise siinuse operatsiooni elu jooksul. Kui 16 nädala möödudes ravi alustamisest ei ole patsiendi NPS skoor vähenenud vähemalt ühe ühiku võrra, siis ravi katkestatakse.

Tervisekassale on esitatud Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Seltsi poolt ettepanek loobuda minimaalsest nõutavast operatsioonide arvust ning lähtuda põhimõttest „muu ravi ei ole andnud adekvaatset tulemust“. Juhul kui Tervisekassa soovib jätta sisse operatsioonide arvu nõude, siis muuta seda järgnevalt „2 FESS operatsiooni viimase 2 aasta jooksul või üle 3 operatsiooni elu jooksul“

Diskussioon:

Komisjon arutles ravimi kliinilise ja majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et tegemist on ravimiga, mille efektiivsus on olemasolevate hüvitatud ravivõimalustega võrreldav ning kliinilise lisaväärtuse kohta veenvat tõendust ei ole. Arutelus märgiti, et dupilumabiga läbiviidud võrdlusuuring näitas samaväärset efektiivsust. Komisjon leidis, et kuna tegemist on kliiniliselt võrdväärse ehk nn *me-too* ravimiga, tuleks kuluminimeerimise põhimõttest lähtuvalt ravimi pakendi maksumus kujundada vähemalt 10% madalamaks võrreldes võrdlusravimiga dupilumab. Samuti märgiti, et tulevikus tuleb hinnatasemed uuesti üle vaadata seoses dupilumabi ja mepolizumabi geneeriliste ravimite turuletulekuga.

Lisaks arutles komisjon ravimi väljakirjutamise tingimuste üle ning leidis, et kehtivaid tingimusi on põhjendatud ajakohastada ning need võiks koostöös seltsiga kokku leppida.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et tasepelumabi hind kujundatakse kuluminimeerimise põhimõttest lähtuvalt vähemalt 10% madalamaks võrreldes dupilumabiga.

2. TIRSEPATIID

Taotlus:

- taotletakse 50% soodusmäära diagnooside E11 ja E14 korral, juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud;

- taotletakse 75% soodusmäär diagonooside E11 ja E14 korral II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI $\geq 30\text{kg/m}^2$); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2. tüüpi diabeet on krooniline ainevahetushäire, mida iseloomustab vere glükoosisisalduse suurenemine (hüperglükeemia). 2. tüüpi diabeet on tingitud nii insuliinresistentsusest, maksas glükoosi produktsiooni suurenemisest kui insuliinidefitsiidist (pankrease β -rakkude funktsiooni kaotuse tõttu), 2. tüüpi diabeet moodustab ligikaudu 90% kõigist diabeedijuhtudest, kusjuures hinnanguliselt 80–85% kõigist juhtudest on tingitud ülekaalulisusest. 2. tüüpi diabeedil on palju tüsistusi, mille teket on õigeaegse ja asjakohase raviga võimalik ära hoida või edasi lükata.

Alternatiivne ravi

Tervisekassa ravimite loetelus:

- semaglutiid (Ozempic, Rybelsus), liksisenatiid (Lyxumia), dulaglutiid (Trulicity) – 50% soodusmääraga juhul, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud;
- liksisenatiid (Lyxumia), dulaglutiid (Trulicity) – 75% soodusmääraga rasvumisega patsientidele (KMI $\geq 35\text{kg/m}^2$), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud;
- semaglutiid (suukaudne Rybelsus) – 75% soodusmääraga II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks patsientidel, kellel metformiin ja SGLT-2 inhibiitor ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud;
- semaglutiid (Ozempic) – 75% soodusmääraga II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI $\geq 30\text{kg/m}^2$); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tirsepatiidi ohutust ja efektiivsust hinnati viies ülemaailmses randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus (SURPASS 1-5), milles osales 6263 ravi saanud 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti (4199 said ravi tirsepatiidiga). Esmane tulemusnäitaja oli glükoseeritud hemoglobiini (HbA1c) muutus algtasemega võrreldes. Teised tulemusnäitajad olid kehakaalu muutus algtasemest, HbA1c $< 7\%$ ja $< 5,7\%$ eesmärkväärtuste saavutamine.

Tabel 1. SURPASS 1-5 uuringute tulemused.

HbA _{1c} muutus (mmol/mol [%] *)	Tirsepatiid 5mg	Tirsepatiid 10mg	Tirsepatiid 15mg
SURPASS-1 Erinevus platseebost	-20,9 (-1,91%)	-21,1 (-1,93%)	-23,1 (-2,11%)
SURPASS-2 Erinevus semaglutiidist	-2,5 (-0,15%)	-5,6 (-0,39%)	-6,6 (-0,45%)
SURPASS-3 Erinevus degludek-insuliinist	-6,4 (-0,59%)	-9,4 (-0,86%)	-11,4 (-1,03%)
SURPASS-4 Erinevus glargiin-insuliinist	-8,7 (-0,80%)	-10,8 (-0,99%)	-12,5 (-1,14%)
SURPASS-5 Erinevus platseebost (koos glargiin-insuliiniga)	-14,2 (-1,30%)	-18,1 (-1,66%)	-18,0 (-1,65%)

Taotlust arutati 08.05.2025 Ravimikomisjonis:

Endokrinoloogide hinnangul on tirsepatiid väga oodatud uus ravivõimalus, mida iseloomustavad head kliinilised tulemused ja mitmed lisakasu aspektid võrreldes olemasolevate ravivõimalustega. Ravim stimuleerib kõhunääret insuliini tootma ning vähendab glükokeeni vabanemise kaudu hüperglükeemiat.

Uuringutes saavutati HbA_{1c} taseme langus vahemikus 2,01% kuni 2,30%, võrreldes 1,86% langusega semaglutiidi (1 mg) rühmas; erinevused olid statistiliselt olulised. Täiendava 0,5% HbA_{1c} langusega kaasnev täpne kliiniline kasu on küll mõnevõrra ebaselge. HbA_{1c} taseme alla 7,0% saavutas 82–86% tirsepatiidi ja 79% semaglutiidi saanud patsientidest. Kokkuvõtvalt leiab komisjon, et ravim annab patsientidele lisakasu ja parandab ravitulemusi.

Majandusliku põhjendatus: tegemist on kroonilise haigusega, mistõttu komisjon peab põhjendatuks arvestada kulutõhususe piirmäärana 20 000 eurot QALY kohta, võrdluses semaglutiidiga. Majandusmudeli hindamisel tõi komisjon välja mitmeid probleemkohti:

- Mudel ei kirjelda realistlikult ravitsükleid ega patsiendi käitumist – eeldatakse, et kui HbA_{1c} väärtus tõuseb üle 7,5% lisandub raviskeemi baasinsuliin ning GLP-1 RA (tirsepatiid ja semaglutiid) lülituvad raviskeemist välja, mis ei ole kooskõlas tavapraktikaga ja võib oluliselt mõjutada kulutõhusust.*
- Kuigi kõrvaltoimete sagedus tirsepatiidi ja semaglutiidi vahel oluliselt ei erine, mõjutab aditiivse lähenemise või multiplikatiivse lähenemise valik mudelis ICERi väärtust ligi kahekordselt.*

Komisjon rõhutas, et kasutatav mudel peaks arvestama Eesti ravitaktikat ja pakkuma realistlikke sisendeid. Samuti tuleks hinnata, kas on võimalik saada paremaid andmeid ning täpsustada mudeli algparameetreid, et tulemused kajastaksid adekvaatselt tegelikke ravikulutusi ja patsientide ravikäitumist. Kui see ei ole võimalik, siis peab komisjon oma hinnangutes õigemaks lähtuda mudeli multiplikatiivse lähenemise stsenaariumist ja rakendama ICERi sihttasemenä 20 000 eurot QALY kohta.

Komisjon soovitas Tervisekassa juhatusel lükata otsuse tegemine taotluse üle tirsepatiidi hüvitamiseks II tüüpi diabeedi raviks edasi kuni esitatakse uus majandusmudel, mis kajastab Eesti ravitaktikat ning arutab seejärel taotlust uuesti.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:

Taotleja esitas juba varem esitatud veebipõhise mudeli PRIME Type 2 Diabetes Model (PRIME T2D) koos osaliste uuendustega ning koos vastustega TK poolt tõstatatud punktidele:

- Tervisekassa tähelepanek: Analüüsis eeldati, et patsiendid kasutavad tirsepatiidi või semaglutiidi kuni HbA1c väärtus tõuseb üle 7,5%, seejärel jätkatakse ravi basaalinisuliiniga (glargiin). Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi kohaselt tuleb farmakoteraapia kombinatsioonravi alustada esmadiagnoosiga patsientidel, kelle HbA1c on $\geq 9\%$ (75 mmol/mol), ning kui HbA1c on $\geq 11\%$ (97 mmol/mol), tuleb suukaudsele kombinatsioonravile lisada insuliin. PBAC hinnangus on märgitud, et kliinilises praktikas oleks insuliinravi alustamise HbA1c piirväärtus vähemalt 8,0%. Madalam HbA1c lävi muudab tulemuse ebakindlaks ja soodustab mudelis tirsepatiidi. Taotleja esitatud mudelis ei olnud võimalik HbA1c läviväärtust muuta. Taotleja muutis PRIME-mudelis muudeti HbA1c läviväärtuseks 8,0%.
- Tervisekassa tähelepanek: Mudelis kasutatud 2. tüüpi diabeediga patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi algväärtus 0,815 on liiga kõrge. NICE on oma analüüsis viidanud, et 19 metaanalüüsist 8 näitavad, et 2. tüüpi diabeediga patsiendi keskmine tervisega seotud elukvaliteet on pigem 0,772. Taotleja muutis 2. tüüpi diabeediga patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi väärtuseks mudelis 0,772.
- Tervisekassa tähelepanek: Kulutõhususe mudelis diskonteeritakse kulusid ja tervisetulemeid 5% aastas; korrektne on kasutada 3,5% diskontomäära. Taotleja muutis mudelis diskontomäära 3,5%-ks.
- Tervisekassa tähelepanek: Taotleja mudelis eeldatakse, et basaalinisuliini lisamisel lõpetatakse tirsepatiidi ja semaglutiidi kasutamine, mis ei ole kooskõlas tavapraktikaga. Nii NICE kui PBAC on osutanud, et GLP-1 RA/GIP preparaatide ja insuliini samaaegne kasutamine võib kliinilises praktikas aset leida. Lisaks hõlmas tirsepatiidi efektiivsuse ja ohutuse kliiniline uuring SURPASS-5 patsiente, kelle raviskeemi lisati tirsepatiidi, kuna insuliin (glargiin) ei taganud piisavat glükeemilist kontrolli. Taotleja leiab, et puuduvad võrdlusandmed, mis võimaldaksid modelleerida stsenaariumi, kus tirsepatiidi või semaglutiidi ravi intensiivistatakse insuliini lisamisega (jätkates GLP-1 RA/GIP ravi). Tervisekassa on viidanud uuringule SURPASS-5, kuid selles uuringus käsitleti vastupidist olukorda – tirsepatiidi lisati patsientidele, kellel ei saavutatud piisavat glükeemilist kontrolli basaalinisuliini taustal. Lisaks oli SURPASS-5 uuringus võrdlusravimiks platseebo. Seetõttu puuduvad tõendus põhised andmed, mis võimaldaksid modelleerida olukorda, kus tirsepatiidi või semaglutiidi kasutamist jätkatakse pärast basaalinisuliini lisamist.

Tabel 2. Taotleja uuendatud mudeli baasstenaariumi tulemused.

	tirsepatiid 5mg vs semaglutiid 0,5mg	tirsepatiid 10mg vs semaglutiid 1mg	tirsepatiid 15mg vs semaglutiid 1mg
ICER (lisanduva QALY kohta)	63 049 €	68 781€	59 284 €
Δ QALY	0.117	0.122	0,145

Taotleja uuendatud mudeli baasstenaariumi tulemused näitasid, et tirsepatiidiga võidetakse täiendavalt 0,117–0,145 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes semaglutiidi annustega. Kulutõhusus ICER QALY jääb vahemikku 59 284 – 68 781 eurot.

Tervisekassa tähelepanekud:

- HbA1c läviväärtus 8,0% ei vasta ikkagi Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendile, mille kohaselt tuleb farmakoteraapia kombinatsioonravi alustada esmadiagnoosiga patsientidel, kelle HbA1c on $\geq 9\%$ (75 mmol/mol), ning kui HbA1c on $\geq 11\%$ (97 mmol/mol), tuleb suukaudsele kombinatsioonravile lisada insuliin.
- Uuendatud taotleja mudelis ei ole muudetud eeldust, mille kohaselt basaalinisuliini lisamisel lõpetatakse tirsepatiidi ja semaglutiidi kasutamine. Selline käsitus ei kajasta täiel määral kliinilist praktikat, kus GLP-1 retseptori agonistide (ja analoogse toimetehhanismiga ravimite) kasutamine koos basaalinisuliiniga võib ravi intensiivistamisel jätkuda.
- Viimane on osaliselt põhjendatud, kuna otsesed võrdlevad randomiseeritud kontrollitud uuringu andmed tirsepatiidi vs semaglutiidi kohta basaalinisuliini taustal tõesti puuduvad. Samas on olemas otsene randomiseeritud tõendus GLP-1 RA ja baasinsuliini kombinatsioonravi efektiivsuse kohta: semaglutiid lisatuna insuliinile (SUSTAIN-5) parandas oluliselt glükeemilist kontrolli ja vähendas kehakaalu võrreldes platseeboga. Lisaks on olemas randomiseeritud tõendus ka tirsepatiidi kasutamisest insuliini taustal (SURPASS-5), kus tirsepatiid lisatuna glargiinile parandas HbA1c ja kehakaalu võrreldes platseeboga. Täiendavalt on näidatud, et tirsepatiidi lisamine baasinsuliinile võib olla alternatiiv lühitoimelise insuliini intensiivistamisele (SURPASS-6). Samalaadsed tulemused on kirjeldatud ka teise GLP-1 RA puhul (dulaglutide + glargiin; AWARD-99). Lisaks toetab kombinatsioonravi kliinilist rakendatavust asjaolu, et kliinilises praktikas kasutatakse ka fikseeritud kombinatsioonpreparaate (basaalinisuliin + GLP-1 RA ühes preparaadis), mis on välja töötatud just intensiivistamisstrateegiana.

Tabel 3. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused.

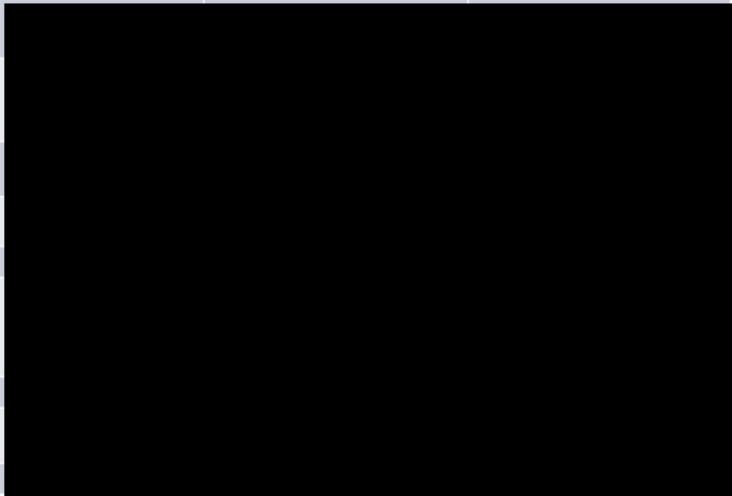
	tirsepatiid 5mg vs semaglutiid 0,5mg	tirsepatiid 10mg vs semaglutiid 1mg	tirsepatiid 15mg vs semaglutiid 1mg
ICER (lisanduva QALY kohta) multiplikatiivse lähenemise korral	84,468 €	89,378 €	78,370
Δ QALY multiplikatiivse lähenemise korral	0,087	0,094	0,110

Tabel 4. Vajalik hinnalangus Tervisekassa kordusanalüüsist lähtuvalt.

Annus (Mounjaro)	Võrdlusravi	Vajalik allahindlus (%) (aditiivne)	Vajalik allahindlus (%) (multiplikatiivne)
15 mg	Ozempic 1 mg	46	51,5
10 mg	Ozempic 1 mg	49	53,5
5 mg	Ozempic 0,5 mg	45,5	50
Keskmine		47%	52%

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 5. Tirsepatiidi eelarvemõju.

	Semaglutiid (Ozempic)	Tirsepatiid (Mounjaro)	
Ravimi jaehind			
1 patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale (keskmine soodusmäär 86,7%)			
1 patsiendi aastane ravikulu patsiendile			
Kasutajate hulk 2024 (TK statistika)			
Aastane kulu TK (TK statistika)			
Patsientide arvu prognoos eeldusel, et 4% lülitub tirsepatiidile (lisandub 517 uut patsienti aastas)			
aasta kulu TK ilma Mounjarota			
aasta kulu TK Mounjaroga, lisandunud 4%			

Juhul kui ca 50% patsientidest lülituks Mounjarole, oleks lisakulu  eurot.

Diskussioon:

Komisjon arutles taotlusega esitatud kliinilise ja majandusliku tõenduse üle ning leidis, et võrreldes varasema hindamisega on mudelis tehtud üksnes osalised muudatused. Positiivsena märgiti, et elukvaliteedi käsitlust on muudetud vastavalt Tervisekassa varasematele ettepanekutele. Samas leidis komisjon, et mitmed olulised küsimused vajavad endiselt täiendavat analüüsi.

Kliinilise arutelu keskmes oli ravipraktika kajastamine mudelis. Komisjon märkis, et kuigi taotleja tõstis HbA1c läviväärtuse 7,5%-lt 8,0%-ni, ei pea komisjon seda kliinilise praktika seisukohast piisavaks. Komisjoni hinnangul tuleks mudelis hinnata ka stsenaariumi, kus ravi intensiivistamise läviväärtus on HbA1c $\geq 9\%$, mis on kooskõlas Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhendi soovitusetega esmadiagnoosiga patsientidel. Komisjon märkis, et HbA1c $\geq 11\%$ kasutamine mudeli eeldusena oleks põhjendamatult konservatiivne.

Samuti arutati GLP-1 retseptori agonistide ja insuliini samaaegse kasutamise üle. Komisjon leidis, et selline ravikombinatsioon on kliinilises praktikas kasutusel ning selle mõju kulutõhususele tuleks mudelis hinnata. Tervisekassal soovitati analüüsida GLP-1 RA kasutajate, kes ei olnud eelnevalt juba insuliinravigi, statistikat (sh teiste ravimite kasutamist) ja

valideerida endokrinoloogidega nii GLP-1 RA ja insuliini samaaegse kasutamise sagedus/osakaal kui ka HbA1c läviväärtus, mille alusel ravi tavapraktikas intensiivistatakse.

Kõrvaltoimete käsitlemisel arutati elukvaliteedi languste kombineerimiseks kasutatud aditiivset ja multiplikatiivset lähenemist. Tervisekassa esindaja selgitas, et multiplikatiivne meetod annab multimorbiidsuse korral konservatiivsema hinnangu ning väldib elukvaliteedi võimaliku topeltarvestuse. Komisjon tõdes, et kuigi lähenemisviis mõjutab QALY tulemusi, siis mudelisse sisseviidud muudatuste tõttu on erinevate lähenemisviiside tulemuste erinevused väiksemad kui varasemalt ning mõju ravimi vajalikule hinnalangusele on pigem väike.

Komisjoni arutelu keskenduti ka tirsepatiidi hüvitamisega kaasnevale eelarvemõjule. Märgiti, et isegi kulutõhusal hinnatasemel oleks tirsepatiidravi semaglutiidraviga võrreldes oluliselt kulukam ning selle laialdasem kasutuselevõtt suurendaks eelarvemõju märkimisväärselt. Arutati võimalust rakendada eelarvemõju piiramiseks astmelist ravistrateegiat, mille kohaselt alustatakse ravi odavama GLP-1 retseptori agonistiga ning ravivastuse puudumise või talumatuse korral vahetatakse ravi tirsepatiidi vastu. Samuti arutati võimalust, et osa semaglutiidravil patsientidest võiks hüvitamise korral üle minna tirsepatiidile, mis suurendaks eelarvemõju. Komisjon leidis siiski, et patsientidel, kelle haigus on olemasoleva raviga hästi kontrollitud, ei ole üldjuhul põhjust ravi vahetada. Samas märgiti, et parem glükeemiline kontroll ja kehakaalu vähenemine võivad pikemas perspektiivis vähendada diabeedi tüsistuste ning kaasuvate haiguste ravikulusid, mis võib osaliselt leevendada ravimi eelarvemõju.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et tirsepatiidil on oluline kliiniline väärtus ning ravivajadus on olemas. Samas sõltub kulutõhususe hinnang endiselt mitmest mudeli eeldusest ja on hetkel ebakindel ning ravimi eelarvemõju on märkimisväärne. Seetõttu pidas komisjon vajalikuks hinnata täiendavate tundlikkusanalüüside mõju ravimi kulutõhususele enne lõpliku seisukoha kujundamist.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon otsustas taotluse menetlemise edasi lükata kuni täiendatud kulutõhususe analüüsi esitamiseni. Enne lõpliku otsuse tegemist tuleb mudelis hinnata järgmisi stsenaariume:

- HbA1c läviväärtuse tõstmine 9%-ni VÕI;
- HbA1c läviväärtuse muutmine lähtuvalt Eesti kliinilisest praktikast;
JA
- GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini samaaegse kasutamise mõju kulutõhususele (sh ravikuludele ja ravitulemustele), tuginedes võimalusel Tervisekassa statistikale ja kliiniliste ekspertide valideeritud sisenditele.

Juhataja

Protokollija