

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

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

21.04.2026 nr 4

Algus kell 13, lõpp kell 16:30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)

Võtsid osa: Marko Tähnäs (Tervisekassa)

Merike Toomik (Eesti Arstide Liit)

Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)

Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)

Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)

Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)

Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa) ja Getter Hark (Tervisekassa)

Protokollija: Mari Reiman (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Kapivasertiib (Lisa 1. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Truqap** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Inavolisiib (Lisa 2. Roche Eesti OÜ taotlus ravimi **Itoveb** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
3. Elafibranoor (Lisa 3. Ipsen Pharma SAS taotlus ravimi **Iqirvo** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
4. Omalizumab (Lisa 4. SIA Novartis Baltics Eesti filiaal taotlus ravimi **Xolair** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu ja Tervisekassa arvamus);
5. JAK-inhibiitorid ja dupilumab (Lisa 5. Eesti Naha-ja Suguhaiguste Arstide Seltsi taotlus JAK-inhibiitorite ja dupilumabi rakendustingimuste muutmiseks atoopilise dermatiidi näidustusel, Ravimiameti arvamus ja Tervisekassa memo);
6. Adalimumab (Lisa 6. Eesti Naha-ja Suguhaiguste Arstide Seltsi taotlus toimeaine adalimumabi rakendustingimuste muutmiseks mädase hidradeniidi näidustusel, Ravimiameti arvamus ja Tervisekassa memo);
7. Tervisekassa memo: ATH ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmine lastel ja noortel vanuses 6 kuni 19 eluaastat;
8. Taotlus varasemast komisjonist: budesoniid (ravimi Kinpeygo tingimuste laiendamine Tervisekassa ravimite loetelus);
9. Rimegepant (Lisa 9. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal taotlus ravimi **Vydura** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused; müügiloa hoidja tagasiside).

1. KAPIVASERTIIB

Taotlus: 100%, kombinatsioonis fulvestrandiga HR+/HER2-, ühe või enama PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks (RHK-10 järgi C50) täiskasvanud patsientidel pärast haiguse retsidiveerumist või progresseerumist endokriinravi ajal või järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

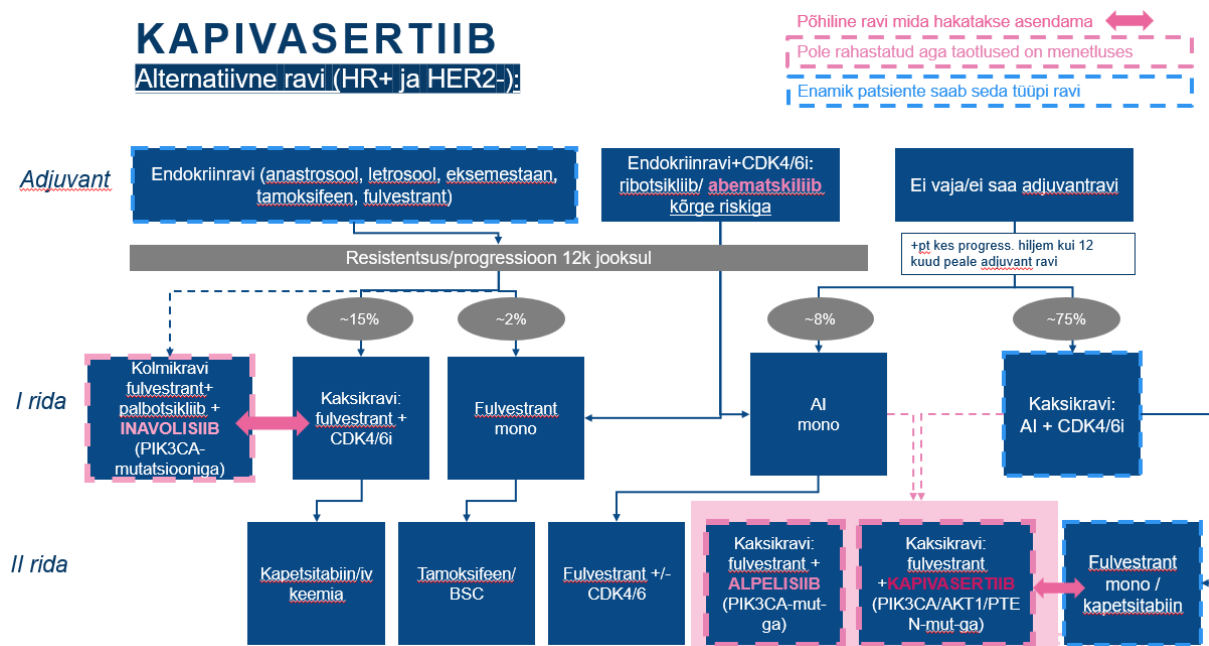
Rinnavähk on naiste seas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja. Eestis on keskmine rinnavähi haigestumuskordaja naistel 131,7 juhtu /100 000 kohta. Enamik diagnoositakse üle 45 aasta vanustel patsientidel. Kaugelearenenud rinnavähiga patsientide 10-aasta elulemus on 76%, aga kaugmetastaaside korral ainult 7%. Rinnavähk jagatakse hormoonretseptori (HR) ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) ekspressiooni järgi neljaks alatüübiks, millest kõige levinum on taotletav HR+/HER2- alatüüp, moodustades ligikaudu 70% kõikidest rinnavähijuhtudest. Umbes pooltel neist patsientidest esinevad PI3K/AKT/mTOR signaaliraja häired, mis soodustavad raviresistentsust ja kiiremat haiguse progresseerumist (elulemus on ~ 8 kuud lühem).

Alternatiivne ravi:

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2026. aasta juhised soovivad esimese rea ravina: aromataasi inhibiitor + CDK4/6 inhibiitor (ribotsikliib, abematsikliib või palbotsikliib) või fulvestrant + CDK4/6 inhibiitor või PIK3CA mutatsiooniga patsientidel ka fulvestrant + palbotsikliib + inavolisii. Kui patsient on CDK4/6 inhibiitor naiivne, soovatakse teises reas fulvestrant + CDK4/6 inhibiitor. Kui kasvajas on PIK3CA/ AKT1 / PTEN mutatsioon, siis on teise rea soovitus kapivasertiib + fulvestrant.

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) 2025. aasta juhised soovivad esimese rea ravina aromataasi inhibiitor + CDK4/6 inhibiitor (tundlikud endokriinravile) või fulvestrant + CDK4/6 inhibiitor (resistentsed endokriinravile) või PIK3CA mutatsiooniga patsientidel ka fulvestrant + palbotsikliib + inavolisii. Kui kasvajas on PIK3CA/ AKT1 / PTEN mutatsioon, siis on teise rea soovitus kapivasertiib + fulvestrant.

Tervisekassa soodusravimite loetelu sisaldab CDK4/6 inhibiitoreid palbotsikliibi, ribotsikliibi ja abematsikliibi, mis on 100% soodustusega kättesaadavad HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi esmavaliku raviks kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga kuni haiguse progresseerumiseni. Samuti on need ravimid hüvitatavad kombinatsioonis fulvestrandiga nii esmavaliku ravis patsientidel, kelle haigus on progresseerunud adjuvantse või neoadjuvantse aromataasi inhibiitori kasutamise ajal või kuni 12 kuu jooksul pärast selle lõpetamist, kui ka teise rea ravis kuni haiguse progresseerumiseni patsientidel, kes ei ole varem saanud CDK4/6 inhibiitoreid. Lisaks on Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatud kemoteeraapia (teenus 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteeraapia, kolmenädalane ravikuur“ (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)).



Joonis 1. Alternatiivne ravi HR+/HER2- rinnavähi korral.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kapivasertiibi efektiivsust ja ohutust HR+/HER2- kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis hinnati rahvusvahelises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus CAPItello-2911. Uuringus võrreldi kapivasertiibi + fulvestrandi kombinatsiooni platseebo + fulvestrandi kombinatsiooniga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud aromataasi inhibiitori ± CDK4/6 inhibiitori (69,1%) ravi ajal või järel, kokku randomiseeriti 708 patsienti (ECOG 0-1). Kapivasertiibi ravikestuse mediaan uuringus CAPItello-291 oli 5,42 kuud, kusjuures 27% patsientidest said ravi ≥ 12 kuud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba periood (PFS), mida hinnati alates randomiseerimisest kuni haiguse progresseerumise või surmani vastavalt RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, ravivastuse hindamise kriteeriumid soliidtuumorite korral) v1.1 kriteeriumidele, nii kogu populatsioonis (n = 708) kui ka PIK3CA-, AKT1- või PTEN-mutatsiooniga alarühmas (n = 289).

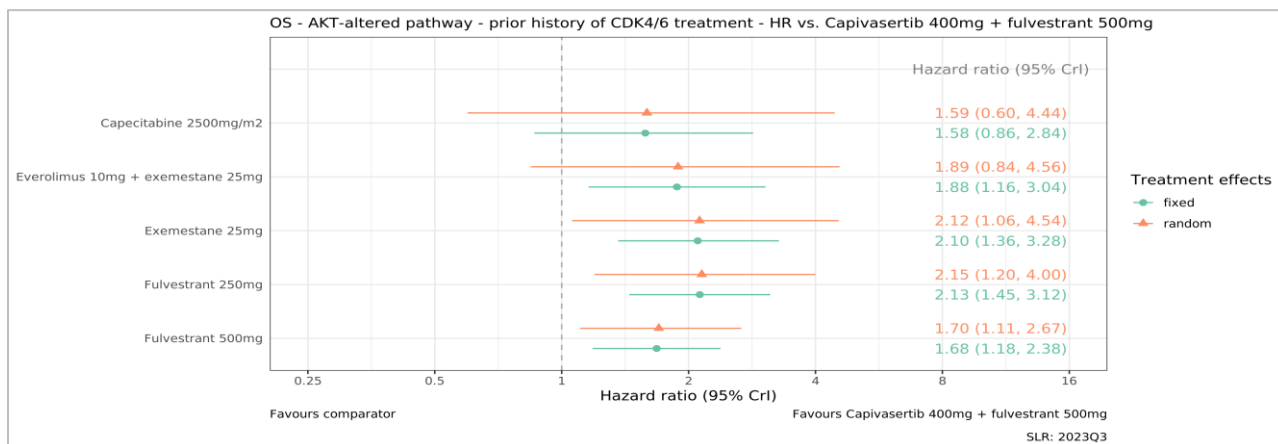
Uuringus viidi läbi kaks andmelõiget: DC01 (2022) ja DC02 (2024). Esmase andmelõike (DC01) põhjal saavutas uuring oma primaarse eesmärgi – progressioonivaba perioodi (PFS) statistiliselt olulise pikenemise nii kogu populatsioonis kui ka PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga alarühmas.

Tabel 1. CAPItello-291 uuringu esimese andmelõike peamised efektiivsustulemused

Tulemusnäitaja	Populatsioon	HR	Kapivasertiib + Fulvestrant (mediaan, kuud)	Platseebo + Fulvestrant (mediaan, kuud)
Progressioonivaba elumuse (PFS)	Kogu populatsioon	0,60; p < 0,001	7,2	3,6
	PIK3CA/AKT1/PTEN-mutatsiooniga alarühm	0,50; p < 0,001	7,3	3,1
Üldine elumuse (OS)	Kogu populatsioon (DC02)	0,88	28,5	30,4
	Mutatsiooniga + eelnev CDK4/6 ravi	0,80	28,1	21,2
Objektiivne ravivastus (ORR)	Kogu populatsioon	-	22,9%	12,2%
Aeg kemoteerapiast või surmani (TFSC)	Kogu populatsioon	0,63	11,0	6,8
Elukvaliteet (HRQoL)	Kogu populatsioon	0,70	24,9	12,0

Esmase analüüsi (DC01, 2022) põhjal täheldati varajast trendi üldise elumuse (OS) pikenemisele (HR 0,74; 18 kuu elumuse 73,9% vs 65,0%). Lõplikus andmelõikes (DC02, 2024) ei olnud OS paranemine statistiliselt oluline, kuid tulemust võis mõjutada kontrollrühma suurem hilisem sihtmärk ravi kasutus (40% vs 25%). Eelnevalt CDK4/6 inhibiitoreid saanud mutatsiooniga patsientidel täheldati siiski kliiniliselt olulist elumuse pikenemist (28,1 vs 21,2 kuud; HR 0,80).

Kuna hetkel puuduvad uuringud, mis võrdleks kapivasertiib + fulvestrant ravi efektiivsust teiste HR+/HER2- rinnavähi raviskeemidega peale fulvestrandi monoravi, esitas tootja kaudseks võrdluseks võrgustik meta-analüüsi (NMA) tulemused. Analüüs tugines CAPItello-291 uuringule, mille fulvestrant + platseebo rühm toimis ühise võrdluspunktina teiste HR+/HER2-ravivõimalustega (eksemestaani; everoliimuse + eksemestaani; kapetsitiini).



Joonis 2. Taotleja esitatud NMA tulemused.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab kapivasertiibi kulutõhusust kombinatsioonis fulvestrandiga võrreldes fulvestrandi monoraviga täiskasvanud patsientidel, kellel on HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline rinnavähk vähemalt ühe PIK3CA/AKT1/PTEN mutatsiooniga ja kelle haigus on progresseerunud endokriinravi ajal või järel. Analüüs viidi läbi Tervisekassa perspektiivist lähtudes, kasutades 3,5% diskonteerimismäära kuludele ja kasudele ning 20-aastast ajahorisonti. Mudel põhineb CAPItello-291 III faasi uuringu ja võrgustik meta-analüüsi andmetel. Võrdlusraviks kasutati fulvestrandi monoravi, mida Eesti kliinilise praktika ja ekspertarvamuse järgi kasutatakse

ligikaudu 80% II ravirea patsientidest. Keemiaravi rakendatakse vaid väiksemal osal (ca 19%) kiirelt progresseeruva haigusega patsientidel.

Kulutõhususe analüüsi tulemused näitavad, et CDK4/6i-järgses populatsioonis saavutab patsient kapivasertiibi ja fulvestrandi kombinatsioonraviga 0,45 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes fulvestrant monoraviga. Kaasnev täiendkulu on ■■■ € ning täiendkulu tõhususe määr (ICER) 140 874 €.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Analüüsi ajahorisont (20 aastat) on metastaatilise rinnavähi kontekstis lähtudes ebarealistlikult pikk ning võib põhjustada ravi pikaajalise mõju ülehindamist, arvestades, et CAPItello-291 uuringus ei täheldatud statistiliselt olulist üldise elulemuse paranemist ning ravi mõju kestus ei ole tõendatud. Tervisekassa kasutas kordusanalüüsis 10-aastast ajahorisonti.
- Nii CADTH, NICE kui ka SMC tõid välja, et NMA tulemused on kapivasertiibi puhul ebakindlad – uuringute populatsioonid olid heterogeensed, ravitoime ei püsinud ajas ühtlane ning üldise elulemuse andmed olid ebaküpsed. Samadel põhjustel ei tuginenud Eesti analüüs NMA tulemustele ning rakendas mudelis võrdlusravina ainult fulvestrandi monoravi. See valik peegeldab praegust Eesti kliinilist praktikat.
- Mudelis ei ole arvestatud ravitoime järkjärgulise vähenemisega ajas (*treatment waning*), mida NICE oma analüüsis rakendas konservatiivse eeldusena. NICE kasutas 5-aastast ravitoime vähenemise eeldust, et vältida ravi pikaajalise mõju ülehindamist. Kapivasertiibi ja fulvestrandi kombinatsiooni pikaajaline toime võib olla lühem, kui mudel eeldab, mistõttu ravitoime vähenemisega arvestamine on põhjendatud. Tervisekassa testis nii 5- kui ka 3-aastast ravitoime vähenemise stsenaariumit.
- Samuti tuleks kriitiliselt hinnata TTD (*time to treatment discontinuation*) ja PFS vahelist fikseeritud suhet (1,15), mida mudelis rakendati kogu ajahorisondi vältel, kuna see ei pruugi kajastada ravi katkestamiste ja annuse vähendamiste tegelikku dünaamikat. Tervisekassa hindas tundlikkusanalüüsis stsenaariumi, kus see suhe vähendati 1,15-lt 1,0-le, et kajastada konservatiivsemat eeldust ravi kestuse kohta. See on kooskõlas CADTH ja SMC hinnangutega, kus märgiti, et fikseeritud TTD/PFS suhe on lihtsustatud ning võib anda ravi kestuse osas liialt optimistliku tulemuse.

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused:

Stsenaarium	Kirjeldus	QALY	ICER QALY	Vajalik alghinnast hinnalangus
A	baasstsenaarium	0,45	140 874 €	73,6 %
B	2+4+7	0,37	202 129 €	82,3 %
C	2+5+7	0,30	253 662 €	86,4 %
D	2+4+6	0,37	169 511€	78,4%
E	2+5+6	0,30	212 682 €	83,3%
Taotleja tagasiside	1+4+6	0,38	167 165 €	78,1%
F	8+4+6	0,38	167 092 €	78,1%
G	8+5+6	0,30	211 221 €	83,1%

1= ajahorisont 20 aastat (baasstsenaarium)

- 2= ajahorisont 10 aastat
 3= Ravitoime vähenemist (*treatment waning*) ei rakendata (baasstsenaarium)
 4= Ravitoime vähenemine rakendatakse 5 aasta järel
 5= Ravitoime vähenemine rakendatakse 3 aasta järel
 6= TTD ja PFS vaheline fikseeritud riskitiheduse suhe HR= 1,15 (baasstsenaarium)
 7= TTD ja PFS vaheline fikseeritud riskitiheduse suhe HR= 1
 8= ajahorisont 15 aastat (alpelisiibi 2022. a KTH)

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 2. Taotleja jaemüügi mahu prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta
PIK3CA/AKT1/PTEN patsiente	80	80	80
Truqap turuosa	75%	75%	75%
Truqap patsiente	60	60	60
Pakendeid	360	360	360
Jaemüük			

Prognoos põhineb Tervisekassa 2024. aasta müügistatistikal ja ekspertarvamusel. Tervisekassa andmetel kasutas rinnavähi näidustusel CDK4/6 inhibiitoreid (ribotsikliib, palbotsikliib) kokku 292 patsienti. Ekspertarvamuse järgi said neist ligikaudu 75% CDK4/6 inhibiitorit kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga (AI) esimeses ravireas ning umbes 80% nendest liiguks edasi teise raviritta. Samade hinnangute kohaselt tehakse PIK3CA/AKT1/PTEN mutatsioonitest 90%-l patsientidest, kellest umbes 50%-l esineb vastav mutatsioon. Seega on kapivasertiibi raviks sobivaid patsiente hinnanguliselt 80, millest taotleja eeldab ravi määramist 75%-le, ehk kokku umbes 60 patsiendile aastas. Tervisekassa hinnangul on patsientide prognoos pigem ülehinnatud.

Müügiloahoidja tagasiside:

1. Ajahorisondi valik: taotleja hinnangul on 10-aastase ajahorisondi kasutamine mudelis liialt konservatiivne. Uuringus CAPItello-291 oli patsientide vanuse mediaan 58 aastat ning Eesti naiste oodatavat eluiga (83,4 aastat). Seetõttu ei hõlma 10-aastane ajahorisont kogu asjakohast perioodi. Taotleja hinnangul on 20-aastane ajahorisont oodatava elueaga paremini kooskõlas. Tuuakse välja, et NICE ja CDA aktsepteerisid 20-aastast ajahorisonti.
2. TTD ja PFS vaheline fikseeritud riskitiheduse suhe: taotleja peab õigeks kasutada jätkuvalt TTD ja PFS vahelist fikseeritud suhet 1,15. Uuringus CAPItello-291 oli progressioonivaba elulemuse mediaan mutatsioonidega populatsioonis 7,3 kuud ja ravi kestuse mediaan 5,4 kuud, nende mediaanide suhe on 1,35. Seega on suhte 1,15 kasutamine taotleja hinnangul liiga konservatiivne. Taotleja toob välja, et NICE aktsepteeris taotleja baasstsenaariumis kasutatud TTD ja PFS vahelist suhet, mis oli neile teadaolevalt 1,15.
3. Ravitoime vähenemine: taotleja on nõus ravitoime vähenemise arvesse võtmisega. Peetakse põhjendatuks kasutada 5-aastast ravitoime vähenemise eeldust, mida rakendas ka NICE. Taotleja toob välja, et sama eeldust kasutas NICE samuti AKT signaalirada mõjutava ravimi, alpelisiibi puhul. Taotleja hinnangul on lühema aja kasutamine liialt konservatiivne.
4. Patsientide arv ja jaemüügi mahu prognoos: taotleja toob välja, et Tervisekassa on jaemüügi mahu prognoosis kasutanud eeldust, et kõik patsiendid saavad ravi 12 kuud.

Leitakse, et tegemist on väära eeldusega, mis põhjustab jaemüügi mahu prognoosi ülehindamise. Uuringus CAPItello-291 oli ravi kestuse mediaan 5,4 kuud ning vaid 27% patsientidest sai ravi ≥ 12 kuud. Seetõttu leiab taotleja, et jaemüügi mahu prognoosi tegemisel oleks kohasem kasutada raviperioodi pikkusena uuringu ravi kestuse mediaani 5,4 kuud või konservatiivsema eeldusena progressioonivaba perioodi 7,3 kuud.

Diskussioon:

Komisjon arutles kaugelearenenud rinnavähi teise rea ravi vajaduse ja kapivasertiibi kliinilise efektiivsuse üle. Tõdeti, et enamik mutatsiooniga patsiente saab praegu fulvestranti monoteerapiana ning nende keskmine elulemus on ligikaudu 21 kuud. Kapivasertiibi lisamisel pikeneb elulemus hinnanguliselt 21 kuult 28 kuuni, mida peeti kliiniliselt oluliseks kasuks. Majandusanalüüsi osas märkis komisjon, et esitatud mudel on pigem konservatiivne, arvestades, et kapivasertiib pikendab patsientide elulemust ca 7 kuud, kuid toob 0,3–0,45 QALY-t võitu. Arutleti ajahorisondi üle ning peeti põhjendatuks kasutada mudelis 15-aastast ajahorisonti, mis on kooskõlas varasema praktikaga. Komisjon nõustus taotleja eeldusega, et kapivasertiibi ravikestus on lühem kui aeg haiguse progresseerumiseni (TTD/PFS suhe 1,15). Samuti nõustuti 5-aastase toime vähenemise eeldusega, mis on varasemate hindamistega kooskõlas. Komisjon leidis, et kapivasertiibi kulutõhusus on hetkel ebasoodne ja kaasnev lisakulu suur. Samas leiti, et juhul kui lähtuda mudeli F stsenaariumist ning saavutada ravimi kulutõhusus 40 000 €/QALY piirmäära tasemel, võib ravi hüvitamist pidada põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et majandusanalüüsis lähtutakse F stsenaariumist ja selle stsenaariumi juures jääb ravimi kulutõhusus 40 000 €/QALY piiresse.

2. INAVOLISIIB

Taotlus: 100%, kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandiga, PIK3CA-mutatsiooniga HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks (RHK-10 järgi C50) täiskasvanud patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu jooksul pärast selle ravi lõppu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

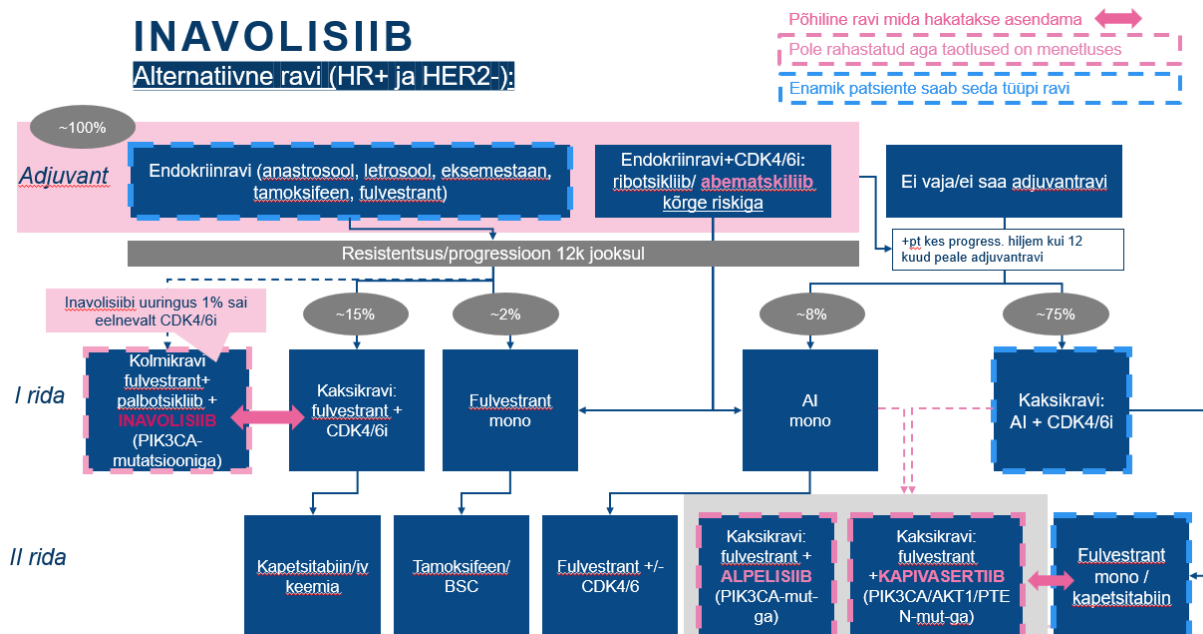
Rinnavähk on naiste seas kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja. Eestis on keskmine rinnavähi haigestumuskordaja naistel 131,7 juhtu /100 000 kohta. Enamik diagnoositakse üle 45 aasta vanustel patsientidel. Kaugelearenenud rinnavähiga patsientide 10-aasta elulemus on 76%, aga kaugmetastaaside korral ainult 7%. Rinnavähk jagatakse hormoonretseptori (HR) ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2 (HER2) ekspressiooni järgi neljaks alatüübiks, millest kõige levinum on taotletav HR+/HER2- alatüüp, moodustades ligikaudu 70% kõikidest rinnavähijuhtudest. Umbes pooltel neist patsientidest esinevad PI3K/AKT/mTOR signaaliraja häired, mis soodustavad raviresistentsust ja kiiremat haiguse progresseerumist (elulemus on ~ 8 kuud lühem).

Alternatiivne ravi:

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2026. a juhis soovib lokaalselt levinud või metastaatilise PIK3CA-mutatsiooniga HR+/HER2- rinnavähi puhul kasutada inavolisiibi koos palbotsikliibi ja fulvestrandiga.

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) 2025. a juhis soovib samuti lokaalselt levinud või metastaatilise PIK3CA-mutatsiooniga HR+/HER2- rinnavähi puhul kasutada inavolisiibi koos palbotsikliibi ja fulvestrandiga.

Tervisekassa soodusravimite loetelu sisaldab CDK4/6 inhibiitoreid palbotsikliibi, ribotsikliibi ja abematsikliibi, mis on 100% soodustusega kättesaadavad HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi esmavaliku raviks kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga kuni haiguse progresseerumiseni. Samuti on need ravimid hüvitatavad kombinatsioonis fulvestrandiga nii esmavaliku ravis patsientidel, kelle haigus on progresseerunud adjuvantse või neoadjuvantse aromataasi inhibiitori kasutamise ajal või kuni 12 kuu jooksul pärast selle lõpetamist, kui ka teise rea ravis kuni haiguse progresseerumiseni patsientidel, kes ei ole varem saanud CDK4/6 inhibiitoreid. Lisaks on Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatud kemoteeraapia (teenus 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteeraapia, kolmenädalane ravikuur“ (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur).



Joonis 1. Alternatiivne ravi HR+/HER2- rinnavähi korral.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Inavolisiibi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus INAVO120. Uuringusse kaasati PIK3CA mutatsiooniga HR+/HER2- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendid (sõltumata soost ja menopausi staatusest), kellel haigus kordus või progresseerus adjuvantse endokriinravi ajal või kuni 12 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Patsiendid randomiseeriti saama inavolisiibi koos

palbotsikliibi ja fulvestrandiga või platseebot koos palbotsikliibi ja fulvestrandiga. Tulemusnäitajatena hinnati üldelulemust, kinnitatud objektiivset ravivastust ja vastuse kestust; progresseerumisvaba perioodi ja vastuse kestuse ajakohastatud andmeid (sh ohutus ja kõrvaltoimed) analüüsiti kirjeldavalt üksnes kinnitatud ravivastusega patsientidel. Mediaanse jälgimisperioodi järel (34 kuud) oli üldelulemus inavolisiibi rühmas pikem kui platseeborühmas (34,0 vs 27,0 kuud), inavolisiib vähendas surmariski 33% (riskitihenduste suhe (HR) 0,67; 95%UV 0,48–0,94; $p = 0,02$). Objektiivne ravivastus oli inavolisiibi rühmas sagedasem (62,7% vs 28,0%, $p < 0,001$) ning inavolisiib vähendas haiguse progresseerumise ja surma riski 58% võrra (HR 0,42 (95%UV 0,32–0,55)). Aeg järgmise keemiaravini oli inavolisiibi puhul 35,6 kuud ja platseebol 12,6 kuud (HR 0,43; 95%UV 0,30–0,60). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines inavolisiibi ja platseebo rühmas vastavalt 91% ja 85% patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale jaotatud elulemuse mudeli 4 tervisestaadiumiga. Analüüs oli teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Võrreldi inavolisiib + fulvestrant + palbotsikliib kolmikravi ja fulvestrant + CDK4/6 inhibiitor (palbotsikliib/ abematsikliib/ ribotsikliib) kaksikravi. Majandusliku analüüsi aluseks oli võrgustik meta-analüüs (NMA), milles võrreldi palbotsikliibi, ribotsikliibi ja abematsikliibi efektiivsust metastaatilise rinnavähi ravis esimeses ja teises ravireas. Tulemused näitasid, et kombinatsioonis endokriinraviga (st fulvestrandiga) oli kõigil kolmel CDK4/6 inhibiitoril (palbotsikliib, abematsikliib ja ribotsikliib) sarnane kasu progressioonivaba perioodi (PFS), üldelulemuse (OS) ja objektiivse ravivastuse määra (ORR) osas. Taotleja kulutõhususe analüüsi tulemused 45-aastase ajahorisondi juures olid järgmised:

Ravi	QALY	Inavolisiibiga võidetud QALY-d	ICER QALY
Inavolisib + fulvestrant + palbotsikliib	2,66	-	-
Platseebo + fulvestrant + palbotsikliib	2,11	0,55	104 905 €
Fulvestrant + abematsikliib	1,93	0,73	101 926 €
Fulvestrant + ribotsikliib	2,17	0,49	73 274 €

Tervisekassa tähelepanekud:

- Analüüsi ajahorisont (46 aastat) on ebarealistlikult pikk ning võib põhjustada ravi pikaajalise mõju ülehindamist, arvestades, et uuringus oli mediaanne elulemus 34 kuud ning patsientide keskmiseks vanuseks on 54 aastat. Tervisekassa kasutas kordusanalüüsis 15-aastast ajahorisonti, mis on kooskõlas Ravimikomisjoni soovitusetega trastuzumabderuksteakaani ja tukatiniibi taotluste kohta, kus oli sarnane mediaanne elulemus.
- CADTH tõi välja, et võrgustik meta-analüüsi (NMA) tulemused on ebakindlad – uuringute populatsioonid olid heterogeensed. Seega kasutas Tervisekassa riskisuhet 1 palbotsikliibi vs. abematsikliibi ja vs. ribotsikliibi võrdlustes, kuna neid peetakse sarnase efektiivsusega ravimiteks.
- Tervisekassa korrigeeris suhtelist annuse intensiivsust, muutes selle kõigi kaksikravi valikute puhul 100% (C1). Taotleja analüüsis oli palbotsikliibi RDI 83% (INAVO120 uuringu alusel) ning abematsikliibi ja ribotsikliibi puhul 100% (oletus). Lisaks oli stsenaarium, kus suhtelise annuse intensiivsus oli kõigi ravi valikute puhul 100% (C2).

- D. Mudelis ei ole arvestatud ravitoime järkjärgulise vähenemisega ajas (*treatment waning*), mida näiteks NICE oma analüüsis rakendas kapivasertiibi puhul (5-aastat). Tervisekassa kasutas kordusanalüüsis samuti 5-aastast ravitoime vähenemiste eeldust.
- E. Kasulikkuse allikaks kasutas Tervisekassa stsenaariumi analüüsis uuringu tulemusi (taotleja kasutas uuringu ja teiste allikate tulemusi). Tervisekassa analüüsis kasutati PFS 0,835; PD1 0,767; PD2 0,747. Taotleja kasutas uuringu ja teiste allikate tulemusi: PFS 0,835; PD1 0,767; PD2 0,505.
- F. Mudel eeldas, et pärast inavolisiibi kolmikravi kasutavad patsiendid järgmises ravireas dotsetakseeli või paklitakseeli monoterapiat ning sellele järgnevas ravireas eribuliini. Mudeli sisendeid sai matemaatiliselt kohandada. Eesti kliinilise praktika ja ekspertarvamuse järgi kasutavad ligikaudu 80% II ravirea patsientidest fulvestrandi monoravi. Keemiaravi rakendatakse vaid väiksemal osal (u 19%) kiirelt progresseeruva haigusega patsientidel. Järgmises reas pole kindel, et kasutatakse just eribuliini, mis oleks kõige kallim ravivalik. Eribuliini kõrge hinna tõttu on progresseerunud seisundi (III ravirida) kulud suured, suuremad isegi kui kaksikravi kulud. Kõik mainitud ravimid on koondatud teenusesse 228R hinnaga 209,80 eurot ravikuuri kohta sõltumata valikust. Tervisekassa analüüsis kahte versiooni – F1 ehk progressioonijärgsed kulud ehk keemiaravi kulud on 0 eurot ja F2 ehk kus nii II kui III ravirea kuludeks on 209,80 eurot sõltumata eelnevast ravist.

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused:

		Täiendavate QALYde arv			ICER QALY		
		pal+f	abm+f	rib+f	palb+f	abm+f	rib+f
Hinnad kohandatud		0,54	0,73	0,49	104 905 €	84 616 €	96 866 €
A	Ajahorisont 15 aastat	0,54	0,72	0,49	105 167 €	85 340 €	96 172 €
B	HR=1 palb vs.abm vs.rib	0,54	0,73	0,49	104 905 €	84 616 €	96 866 €
C1	Kaksikravide RDI sama 100%	0,54	0,73	0,49	100 603 €	84 616 €	96 866 €
C2	Kõik RDI 100%	0,54	0,73	0,49	125 759 €	103 300 €	124 714 €
D	Ravitoime vähenemise eeldus	0,53	0,72	0,48	106 762 €	85 727 €	98 770 €
E	Uuringu kasulikkuse andmete valik	0,44	0,7	0,29	128 318 €	87 633 €	159 718 €
F1	Progressiooni-järgsed kulud 0€	0,54	0,73	0,49	121 095 €	87 653 €	131 781 €
F2	Progres.-järgsed kulud 228R	0,54	0,73	0,49	119 207 €	87 350 €	127 779 €
A+B+C1+D+E+F1		0,43	0,69	0,29	146 313 €	92 782 €	221 557 €
B+C2+E+F2		0,43	0,69	0,29	175 020 €	111 306 €	264 926 €

Potentsiaalne lisakulu:

Kulutõhususe mudeli järgi oli mediaan aeg ravi lõpetamiseni (*time to off treatment*) 16,8 kuud (uuringu PFS mediaan 17,2 kuud), keskmine aeg 25 kuud ning keskmine tsüklite arv 27,1. Arvestades päevast annust 9 mg ja keskmiselt 27,1 pakki (9 mg N28) patsiendi kohta, oleks inavolisiibravi maksumus ■■■ € patsiendi kohta (sellele lisanduks fluvestrandi ja palbotsikliibi maksumus). Seega võib 25-35 patsiendi korral kaasneda lisakulu ■■■ eurot. Taotleja sai oma prognoosis jaemüügimahuks ■■■ eurot, seda eeldusel, et osad patsiendid ei kasuta inavolisiibi maksimaalses annuses.

Tervisekassa hinnangul esineb patsientide arvu prognoosis ebakindlust. 2025. aasta ribotsikliibi Ravimikomisjoni arutelu adjuvantravi kontekstis hinnati, et ribotsikliibi võiks saada kuni 100 patsienti aastas ning arvestades, et 40-50% patsientidest on PIK3CA mutatsiooniga, võiks inavolisiibi patsiente olla kuni 50 aastas.

Müügiloahoidja tagasiside:

1. Patsientide arvu prognoos: Tervisekassa hinnang kuni 50 patsienti ei arvesta sellega, et Itovebi sihtrühm ei hõlma kõiki HR+/HER2-/PIK3CA+ patsiente, vaid ainult adjuvantsele hormoonravile resistentseid patsiente.
2. Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:
 - Ajahorisont: taotleja leiab, et ajahorisondi lühendamine 15 aastale, tuginedes mediaansele elulemusele (34 kuud) ja patsientide keskmisele vanusele (54 aastat), ei ole metodoloogiliselt põhjendatud. Mediaanne elulemus ei kajasta pikaajalisi ellujääjaid, kes mõjutavad oluliselt kulutõhususe tulemusi. Eesti tervisetehnoloogiate hindamise juhendi kohaselt peab ajahorisont olema piisavalt pikk, et hõlmata kõiki kulusid ja tervisetulemeid ning pikaajalise mõjuga sekkumiste korral on põhjendatud eluaegne ajahorisont.
 - Raviteekond ja järgneva ravi kuld: Itovebi lisamisel kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandiga nihkub ravivalik Eesti onkoloogide sõnul varasemasse raviliini ning lükkab edasi keemiaravi vajaduse. Patsiendid viibivad seetõttu kauem progressioonivabas seisundis ning hilisemad raviliinid algavad ajaliselt hiljem. Tervisekassa eeldus, kus progressioonijärgsed kuld on nullina modelleeritud, ei pruugi kajastada kliinilist praktikat, kus enamik patsiente saab progresseerumisel järgnevaid raviliine, sh keemiaravi.
3. ICER-põhine rahastamisotsus:
 - Tervisekassa esitatud ICER 100 060 €/QALY võrreldes palbotsikliibi ja fulvestrandiga ning sellest tuletatud järeldused vajaliku hinnalanguse kohta ei arvesta piisavalt kolmikravi olemust. Itovebi ei asenda olemasolevat ravi, vaid lisandub juba rahastatud kaksikravi skeemile. Selline struktuur viib paratamatult kõrgema kogukuluni, samas kui lisanduvat tervisekasu mõõdetakse võrdluses standardraviga. Seetõttu ei ole põhjendatud eeldada, et kolmikravi peaks vastama tavapärasele kulutõhususe lätendile samadel alustel nagu asendusravi.
 - Oluline on rõhutada, et Itovebi vastab osaliselt KLIR kriteeriumidele. Oodatava elulemuse pikenede vähemalt kuus kuud ning suremusriski vähenemine vähemalt 40% (HR $\leq$ 0,6) võrreldes võrdlussekkumisega. Itovebi puhul on üldelulemuse pikenede seitse kuud ning riski suhe HR = 0,67, mis jääb küll veidi üle seatud piirmäära, kuid viitab siiski statistiliselt olulisele ja märkimisväärsele kliinilisele kasule.

Diskussioon:

Komisjon arutles kaugelearenenud rinnavähi esimese rea ravi vajaduse ja inavolisibi kliinilise efektiivsuse üle. Tõdeti, et inavolisibi lisamine CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonile annab võrreldes CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kaksikraviga ligikaudu 7-kuulise elulemuse võidu, mida peeti kliiniliselt oluliseks tulemuseks ning ravivajadust põhjendavaks. Kulutõhususe analüüsi osas arutleti sobiva modelleerimisstsenaariumi valiku üle kolmikravi hindamiseks. Ajahorisondi osas peeti põhjendatuks 15-aastase ajahorisondi kasutamist, mis on kooskõlas varasemate hindamiste praktikaga ehk nõustuti stsenaariumiga A. Arvestades, et Tervisekassa rahastab CDK4/6 inhibiitoreid kuluminameerimise põhimõttel ning eeldab nende kliinilist võrdväarsust, nõustus komisjon stsenaariumiga B, kus palbotsikliibi, abematsikliibi ja ribotsikliibi raviefekti eeldatakse võrdseks (HR=1). Samuti peeti põhjendatuks stsenaariumi C2 kasutamist, kus kõigi ravivõimaluste suhteline

annuseintensiivsus on 100%. Komisjon märkis, et tegemist on ravimitega, mille puhul patsient ostab kogu retseptijärgse koguse välja sõltumata võimalikust ravi varasemast katkestamisest kõrvaltoimete tõttu ning seega realiseerub ravimikulu Tervisekassa jaoks täies ulatuses. Komisjon nõustus stsenaariumiga D. Komisjon arutles ka kasulikkuse väärtuste üle. Kasulikkuse väärtuste osas kasutas Tervisekassa kordusanalüüsis põhiuuringu andmeid, kuid taotleja lisaks ka teisi allikaid. Tõstatas küsimus, kas põhiuuringus on haiguse PD2 staadiumi hindamine teostatud piisava usaldusväärsusega. Sellest tulenevalt leiti, et kasulikkuse väärtustes võiks tugineda taotleja numbritele. Progressioonijärgsete kulude osas leiti, et eeldus 0 eurot on liiga konservatiivne. Samas peeti realistlikuks ja sobivaks 228R teenusepõhist kulu ning nõustuti stsenaariumiga F2. Kokkuvõttes nenditi, et inavolisibi lisamisel CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonile on selge kliiniline kasu. Kui kulutõhususe hindamisel lähtutakse stsenaariumist A+B+C2+D+F2 ning kasutatakse taotleja esitatud kasulikkuse väärtusi ning saavutatakse ICER 40 000 €/QALY (vs palbotsikliib + fulvestrant), võib ravi hüvitamist pidada põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et kulutõhususe hindamisel lähtutakse stsenaariumist A+B+C2+D+F2 ning kasutatakse taotleja esitatud kasulikkuse väärtusi, eeldusel, et ICER jääb 40 000 €/QALY piiresse (vs palbotsikliib + fulvestrant).

3. ELAFIBRANOOR

Taotlus: 100%, kombinatsioonis ursodeoksükoolhappega patsientidele, kellel on primaarne biliaarne kolangiit ning kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega on olnud ebapiisav või monoterapiaplane patsientidel, kes ei talu ravi ursodeoksükoolhappega (RHK-10 kood K74.3).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Primaarne biliaarne kolangiit (PBC) on progressiivne autoimmuunhaigus, mis põhjustab maksatsirroosi ja võib maksapuudulikkuse või portaalhüpertensiooni tagajärjel lõppeda patsiendi surmaga. PBC-le on iseloomulik seerumi anti-mitokondriaalsete antikehade (AMA) teke ning maksasiseste sapiteede hävitamine immuunsüsteemi poolt. Sapiteede kahjustumine ja hävimine aeglustab ja takistab sapi liikumist. Viimane toob kaasa kolestaasi ehk sapiteede obstruktsiooni ning sapphapete kogunemise maksas. Sapphapped on maksale toksilised ja põhjustavad põletikku, fibroosi ja lõpuks tsirroosi. Haiguse kulus võib eristada prekliinilist, asümptomaatilist, sümptomaatilist ja dekompensatsioonifaasi lõppstaadiumis maksahaigusega. Haiguse kulg patsientidel on väga erinev. Sümptomaatilises faasis on haiguse kulg üldiselt kiire, elulemuse mediaan on 5-8 aastat. Taotleja eeldab, et ravimit võib vajada ligikaudu 40 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Tabel 1. AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*), EASL (*European Association for the Study of the Liver*) ja BSG (*British Society of Gastroenterology*) ravijuhised.

Ravim	AASLD	EASL	BSG / UK-PBC
Elafibranoor	Ei käsitle elafibranoori.	Ei käsitle elafibranoori.	Ei käsitle elafibranoori.
Ursodeoksükoolhappe (UDCA)	Esmavalik; 13–15 mg/kg/päevas.	Esmavalik; 13–15 mg/kg/päevas, tavaliselt eluaegselt.	Esmavalik; 13–15 mg/kg/päevas, tavaliselt eluaegselt.
Obetikoolhape (OCA)	Kaaluda patsientidel, kellel on ebapiisav vastus UDCA-le; alustada 5 mg/päevas.	Soovitav <i>add-on</i> ravina UDCA ebapiisava vastuse korral või monoravina UDCA talumatuse korral; 5 mg algannus.	Kaaluda UDCA ebapiisava vastuse või talumatuse korral; annust kohandada kaugelaenenud maksahaiguse puhul.
Fibraadid (besafibraat / fenofibraat)	Jah, <i>off-label</i> . Fibraadid on välja toodud <i>off-label</i> patsientidel, kellel UDCA vastus on ebapiisav.	<i>Off-label</i> võimalus on kirjeldatud, kuid ravisoovitust praegu ei anta.	Rutiinset soovitus ei anta. BSG/UK-PBC ütleb, et <i>off-label</i> ravi nagu fibraadid ja budesoniid ei ole UK-s praegu soovitatud.
Budesoniid / immuno-supressioon	Rutiinset soovitus ei anta.	Ravisoovitust ei anta.	Rutiinset soovitus ei anta.

Eestis on PBC raviks soodusravimite loetelu kaudu (75/90%) kättesaadav toimeaine ursodeoksükoolhappe. Obetikoolhappel (OCA) lõpetati müügiluba 2024. aasta keskel, sest EMA hinnangul ei olnud ravimi kasuriski suhe positiivne. Algselt tingimustega müügiloa saanud obetikoolhappe efektiivsust ei õnnestunudki veenvalt tõendada. 2019. aastal taotleti obetikoolhapet Tervisekassa soodusravimite loetellu, kuid Ravimikomisjon leidis ühehäälselt, et ravimist saadav kasu on ebaselge, selle kulutõhusus ebakindel ja ebasoodne ning kaasnev lisakulu ravikindlustusele suur.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Elafibranoori efektiivsust ja ohutust hinnatakse käimasolevas 3. faasi topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ELATIVE patsientidel, kellel on primaarne biliaarne kolangiit ning kelle ravivastus ursodeoksükoolhappele (UDCH) on olnud ebapiisav või kes ei ole UDCH-d saanud kasutada. Uuringusse kaasati 161 patsienti vanuses 18–75. Patsientidel pidi olema aluselise fosfataasi (*alkaline phosphatase*, ALP) tase vähemalt 1,67 korda üle tavapärase normaaltaseme ülempiiri. Esmane tulemusnäitaja oli biokeemiline ravivastus 52. nädalal. Ravivastus defineeriti kui ALP-i tase alla 1,67x norm taseme, seejuures vähenemisega vähemalt 15% algtasemest ja bilirubiini väärtus normaalvahemikus. Peamised teised tulemusnäitajad olid ALP taseme normaliseerumine ja sügeluse intensiivsus 24 ja 52 nädala jooksul võrreldes algtasemega WI-NRS-i (*Worst Itch Numerical Rating Scale*) alusel. WI-NRS on patsiendi poolt hinnatav skaala (0–10 punkti), millega mõõdetakse kõige tugevamat sügelust viimase 24 tunni jooksul.

52. nädalaks saavutas biokeemilise ravivastuse 51% elafibranoori rühma ning 4% platseeborühma patsientidest. Erinevus 47% (95% UV 32–57, $p < 0,0001$). Erinevus rühmade

vahel ilmnas 4 nädala jooksul ning püsis 52 nädala vältel. ALP-i tase normaliseerus 15% elafibranoori ning 0% platseebo rühma patsientidel. ALP-i taseme normaliseerumist seostatakse maksasiirdamise vajaduse edasi lükkamisega ning ALP-i normaalne tase oleks kõige soovitamav tulemus antud patsientidel. Patsientide, kellel oli mõõdukas kuni raske sügelus, WI-NRS skoor ei olnud ravi ja platseebo rühmas statistiliselt oluliselt erinev (-1,93 vs -1,15, 95% UV -1,99–0,42, $p=0,2$). ELATIVE uuringu peamisteks piiranguteks on suhteliselt väike uuringupopulatsioon, lühike (52 nädalat) jälgimisperiood ning kliiniliste lõpptulemuste asemel surrogaatsete biomarkerite kasutamine primaarse tulemusnäitajana. Lisaks ei olnud elafibranooril statistiliselt olulist mõju sügeluse intensiivsusele ning uuringupopulatsioon koosnes peamiselt valge rassiga naistest.

ELATIVE uuringu *post-hoc* analüüsis mõõdeti teisi sügelusskoore peale WI-NRS-i. Uuringus kasutati ka 5-D sügelusskoori ja PBC-40 sügelusskoori. 5-D skaala varieerub vahemikus 5–25 ning PBC-40 vahemikus 0–15. 52. nädalal oli elafibranoori rühmas 5-D skaalal skoor vähenenud 3 punkti võrra mõõduka kuni raske sügelusega patsientide alarühmas (95% UV -5,5 kuni -0,5, $p=0,0199$) ning 1,3 punkti ITT populatsioonis (95% UV -2,4 kuni -0,2, $p=0,0238$). PBC-40 skooris oli mõõduka kuni raske sügelusega patsientide skoori paranemine -2,3 punkti (95%UV -4,0 kuni -0,7, $p=0,0070$) ja ITT populatsioonis -1,2 punkti (95% UV -2,0 kuni -0,3, $p=0,0065$). Kliiniliste tulemusnäitajate paranemist ravim veenvalt näidanud ei ole. Eelnevast tingituna on EMA pannud elafibranoori müügiloo tingimuseks, et taotleja esitab aastaks 2030 veel ühe pikaajalise uuringu tulemused.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Tervisekassale Markovi mudelil põhineva kuluefektiivsuse analüüsi, kliiniline efektiivsus põhineb ELATIVE uuringul ning hõlmab patsiente, kellel UDCA ravivastus on olnud ebapiisav või kes pole talunud UDCA-d. Mudelis käsitletakse elafibranoori ühe sekkumisena sõltumata sellest, kas ravi manustati monoteraapiana või kombinatsioonis UDCA-ga. Võrdlusravimiks on UDCA. Kulud ja tulud on diskonteeritud 3,5% määraga. Kasutatud ajahorisont on eluaegne (43 aastat). Mudel koosneb 10 terviseseisundist, mis on jaotatud kaheks komponendiks: biomarkeritel põhinev riskikomponent (madal, mõõdukas ja kõrge risk) ja maksahaiguse progresseerumise komponent (dekompenseeritud tsirroos, hepatotsellulaarne kartsinoom, maksasiirdamise ooteaeg, maksasiirdamine, siirdamisjärgne seisund, PBC taasteke ja surm). Kui patsient katkestab teise rea ravi, eeldatakse, et ta jätkab UDCA monoraviga, kuid haiguse progresseerumine võib siiski jätkuda. Taotleja leidis, et elafibranooriga võidetakse 3,65 QALY ja ICER QALY on 100 835 eurot. Maksa siirdamiseta elulemust (*LT-free survival*) modelleeriti elafibranoori ja UDCA ravirühmas pikaajalise ajahorisondi jooksul. Mudeli kohaselt on elafibranooriga ravi korral prognoositav maksa siirdamiseta elulemus kõrgem võrreldes UDCA monoteraapiaga kõigis vaadeldud ajapunktides.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. ELATIVE uuring ei hinnanud otseselt transplantatsioonivaba perioodi ega suremust. Seetõttu põhineb mudelis esitatud pikaajaline *LT-free* elulemuse prognoos biokeemiliste markerite muutuste ekstrapoleerimisel ning selle seos tegelike kliiniliste tulemustega on ebakindel.

2. ELATIVE uuringus oli patsientide keskmine vanus 57 aastat, seega toob Tervisekassa välja majandusanalüüsi tulemused 20-aastase ja 30-aastase ajahorisondiga. Elafibranooriga võidetakse sellisel juhul vastavalt 2,76 ja 3,48 QALY ja ICER QALY oli vastavalt 115 888 ja 102 761 eurot.
3. Elafibranoori saanud patsientidel täheldati uuringus pigem tervises seisundi stabiliseerumist või paranemist, mistõttu taotleja eeldas mudelis, et pärast neljandat tsüklit jäävad patsiendid samasse riskiseisundisse kogu ülejäänud ajahorisondi jooksul. Ravi katkestamise korral eeldati, et patsiendid naasevad biomarkerite osas algseisundi riskijaotuse juurde. UDCA monoterapiat saavate patsientide puhul eeldati seevastu seisundi järkjärgulist halvenemist ning mudelis ei võimaldatud tervises seisundi paranemist. Tervisekassa hinnangul on eeldus ebamäärane, sest kliinilisest uuringust ei tulnud välja, et elafibranoori patsiendid ei progresseeru enam elu jooksul.
 - Kui arvestada, et UDCA patsiendid jäävad pärast neljandat tsüklit samasse riskiseisundisse kogu ülejäänud ajahorisondi jooksul, siis muutuvad eluaegse ajahorisondiga majandusmodeli tulemused suuresti - lisanduks 0,84 QALY ja ICER QALY tulemus oleks eluaegse ajahorisondiga 449 230 eurot;
 - Kui arvestada, et nii elafibranoori kui ka UDCA patsientide seisund halveneb järkjärgult pärast ravitsükleid siis lisanduks 3,73 QALY ja ICER QALY oleks 101 940 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib järgmist:

	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
Patsientide arv	39	47	55	63
Pakendite arv	468	564	660	756
Jaemüük	■	■	■	■

2025. aastal kasutati K74.3 diagnoosikoodiga UDCA-d 532 patsiendil. Arvestades, et 2020. aastal oli PBC patsientide arv Eestis hinnanguliselt 80–120 ning patsientide arv kasvab ligikaudu 9–20 patsiendi võrra aastas, võib 2026. aastal hinnata PBC patsientide koguarvuks ligikaudu 134–240 patsienti. Kui eeldada, et 20–30% patsientidest ei saavuta UDCA-raviga piisavat ravivastust, võib teise rea ravi vajavate patsientide arv olla ligikaudu 27–72 patsienti. Uuringu järgi katkestab 11% patsientidest ravi elafibranooriga, seega võiks ravimit Eestis kasutada Tervisekassa hinnangul 24–64 patsienti. Võttes arvesse, et Eestis võiks olla 24–64 patsienti, siis tegelik jaemüügi maht võib olla juba esimesel aastal vahemikus ■ €–■ €. Kulu UDCA-le oluliselt ei muutu, kuna vaid väga väike hulk patsientidest seda ei talu.

Müügiloahoidja tagasiside:

- Taotleja toob välja, et tingimuslik müügiluba on ravimil seetõttu, et hinnata ravimi mõju pikaajalistele kliinilistele tulemustele, sealhulgas üldelulemusele ja transplantatsioonivabale elulemusele, ning kinnitada biokeemiliste markerite asendusnäitajate roll.
- Kuna haiguse progresseerumine on aeglane ja tekitab väljakutseid kliiniliste uuringute läbiviimisel ning lõppsaadiumi tulemuste hindamine eeldaks väga pikaajalist jälgimisperioodi, siis toob taotleja välja, et FDA ja EMA on aktsepteerinud aluselise

fosfataasi ja üldbilirubiini taset seerumise haiguse progresseerumise asendusmarkeritena ja tunnustavad neid pikaajaliste kliiniliste tulemite alternatiivina.

- Taotleja rõhutas, et elafibanoor võimaldab katta olulist rahuldamata ravivajadust PBC patsientidel (kuni 40% ei reageeri UDCA-le), pakkudes Euroopa Ravimiamet hinnangul kliiniliselt olulist kasu vaatamata jätkuvalle pikaajalisele uuringule.
- Taotleja toob välja, et ALP normaliseerumine on üks olulisemaid prognostilisi tegureid ning rahvusvahelised uuringud (Global PBC ja UK-PBC) näitavad, et ALP ja bilirubiini kõrgeenenud tase on seotud halvemate tulemustega, samas kui nende normaliseerumine parandab pikaajalist prognoosi.

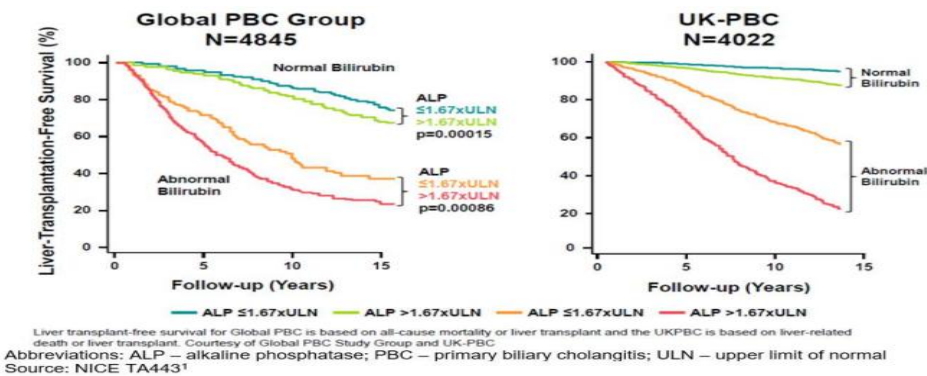


Figure 1. Global-PBC and UK-PBC data for liver transplant-free survival rates based on ALP and bilirubin thresholds.

- ELATIVE uuringu avatud pikendusuuringu uued andmed näitasid, et pikaajaline ravi elafibranooriga viib püsiva biokeemilise ravivastuseni kuni 182. nädalani, kusjuures ravivastuse määr suurenes ajas 42%-lt 4. nädalal kuni 72%-ni 182. nädalal ning ALP normaliseerumine esines ligikaudu 20% patsientidest. Taotleja hinnangul tulemused toetavad eeldust, et varajased paranemised asendusbiomarkerites (ALP ja bilirubiin) kanduvad üle kliiniliselt olulisteks pikaajalisteks kasudeks ning on kooskõlas majandusmudelil prognoositud tulemustega.

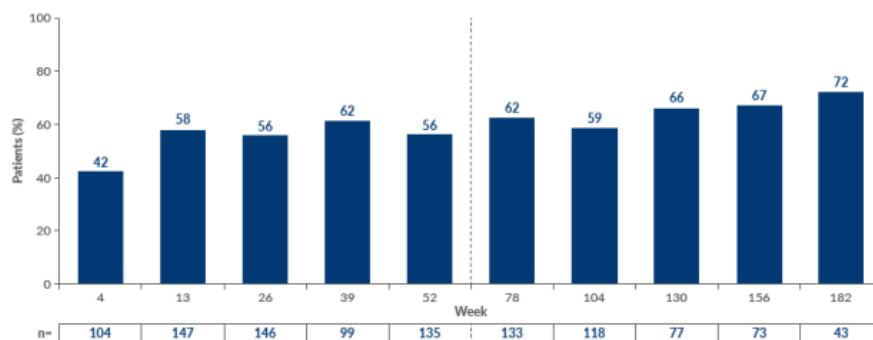


Figure 2. Biochemical response up to 182 weeks (all patients on elafibranor) [8]

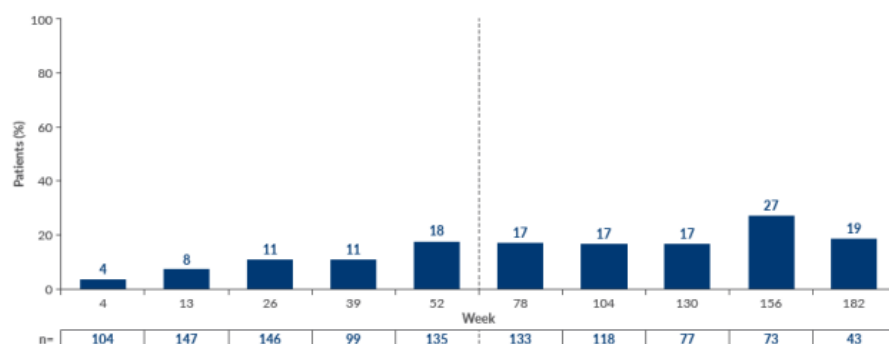


Figure 3. ALP normalization up to 182 weeks (all patients on elafibranor) [8]

- Taotleja toob välja, et elafibranooriga täheldati kõigil patsientidel (100%) GLOBE skoori alusel mediaanse riski vähenemist maksa siirdamise ja/või maksaga seotud suremuse osas 5, 10 ja 15 aasta lõikes, sõltumata biokeemilisest ravivastusest, samas kui platseebogrupis oli 96% (49/51) patsientidest mittereageerijad ning neil risk suurenes.

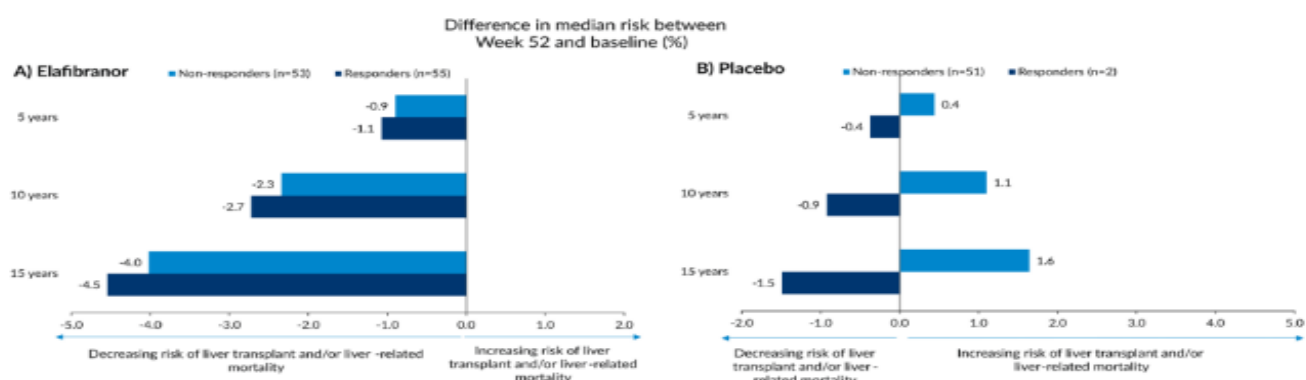


Figure 5. Risk change in estimated transplant-free survival rates based on GLOBE score between Week 52 and baseline, stratified by achievement of biochemical response according to the primary endpoint* [9]

* Defined according to the POISE criteria (ALP < 1.67 × ULN, with ≥ 15% reduction from baseline, and TB ≤ ULN). TB ULN value was 1.2 mg/dL in females and males; ALP ULN values were 104 U/L in females and 129 U/L in males. ALP: Alkaline phosphatase; TB: Total bilirubin; ULN: Upper limit of normal

- Taotleja viitab, et Tervisekassa poolt välja toodud CADTH ja PBAC võrdlused obetikoolhappega (OCA) ei ole Eestile esitatud taotluse puhul relevantssed, kuna need põhinevad COBALT uuringu eelsele tõendusmaterjalile, samas kui uuemad andmed ei

näita OCA kliinilist kasu ning Euroopa Ravimiamet on soovitanud selle müügiloa tühistamist, mistõttu ei ole elafibranoori ja OCA võrdlus põhjendatud.

- Taotleja toob välja, et PCA ravivõimalused on piiratud, kuna UDCA on ainus esmavaliku ravi, kuid kuni 40% patsientidest ei saavuta piisavat ravivastust ja ~5% ei talu ravi ning ka süstemaatiline ülevaade (N=1 447) ei näidanud olulist kasu pikaajalistes tulemites (nt suremus, maksasiirdamine). Lisaks on UDCA kasutamine Eestis viimastel aastatel püsivalt tõusnud.
- Taotleja toob välja, et nende esitatud kulutõhususe analüüs näitas elafibranoori kasutamisel 3,65 QALY võitu võrreldes UDCA-ga eluaegse ajahorisondi korral ning Tervisekassa analüüsis 3,48 QALY võitu 30-aastase horisondi puhul, mis vastab kõrge lisandväärtusega tervisetehnoloogia kriteeriumitele. Arvestades PBC aeglast progresseerumist ja pikaajaliste kliiniliste sündmuste (nt maksasiirdamine, suremus) avaldumist aastakümnete jooksul, on eluaegne ajahorisont põhjendatud, mida toetavad ka Global PBC uuringu andmed (15-aastane transplantatsioonivaba periood 68–79% normaalse vs 24–39% kõrgeenenud bilirubiini korral), ning lisaks jääb elafibranoori aastane ravikulu (■ €) alla varasemalt kasutatud 100 000–300 000 € lävendi harvikaiguste ravimite puhul.

Diskussioon:

Komisjon arutles primaarse biliaarse kolangiidiga patsientide ravivajaduse ning elafibranoori kliinilise efektiivsuse üle. Tõdeti, et tegemist on tõsise autoimmuunhaigusega, mis võib progresseeruda maksapuudulikkuseni ning viia maksasiirdamiseni, mistõttu on efektiivsete ravivõimaluste olemasolu oluline. Komisjon nõustus, et vajadus täiendavate ravivõimaluste järele pärast ursodeoksükoolhappe ravi on olemas. Efektiivsuse osas leidis komisjon, et esitatud andmed on ebakindlad ning raskesti tõlgendatavad. Uuringu andmetel saavutati aluselise fosfataasi (ALP) taseme normaliseerumine ligikaudu 15–20% patsientidest, mida peetakse oluliseks surrogaatnäitajaks, kuna see võib olla seotud maksasiirdamise vajaduse edasilükkumise ja elulemuse pikenemisega. Siiski jäi komisjonile ebaselgeks, kui pikaks ajaks ravim maksasiirdamise vajadust edasi lükkab ning kui palju see patsientide elulemust tegelikult pikendab. Komisjon leidis, et surrogaatnäitaja põhjal tehtavad järeldused pikaajalise elulemuse kohta on ebakindlad. Täiendavalt arutati biokeemilise ravivastuse üle, mille saavutas elafibranoori rühmas 52. nädalaks 51% ja 182. nädalaks 72% patsientidest. Komisjon leidis, et kuigi biokeemiline ravivastus on oluline, võiks suurem rõhk olla ALP taseme normaliseerumisel kui kliiniliselt tähenduslikumal tulemusel. Samas tekitas segadust bilirubiini roll – esitatud andmete põhjal võib järeldada, et normaalne bilirubiinitase on maksasiirdamise riski seisukohalt vähemalt sama oluline või isegi olulisem kui ALP tase. Komisjoni hinnangul ei olnud bilirubiini mõju piisavalt eraldi analüüsitud ega põhjendatud, mis suurendas ebakindlust tulemuste tõlgendamisel. Samuti tekitas küsimusi sügeluse vähenemine, mis ei olnud kõigi hindamismeetodite lõikes üheselt kinnitust leidnud. Komisjoni hinnangul lisab see täiendavat ebakindlust ravimi kliinilise kasu hindamisel. Komisjon pidas probleemseks ka asjaolu, et lühiajalise (52 nädalat) kliinilise uuringu andmete põhjal on modelleeritud pikaajalisi (5, 10 ja 15 aasta) tulemusi, sealhulgas maksasiirdamise riski vähenemist. Kuigi biokeemiliste näitajate paranemine viitab võimalikule raviefektile, ei ole selge, kuidas see tõlgendub tegelikult pikaajaliseks kliiniliseks kasuks. Samuti märgiti, et ravivastuse saabumise aeg patsientidel varieerus märkimisväärselt, mis lisab ebakindlust raviefekti prognoosimisel.

Kulutõhususe analüüsi osas leiti, et esitatud tulemused ei ole veenvad. Mudelis hinnatud tervisekasu 3,65 QALY ning ICER QALY 100 835 € põhinevad ebakindlatel efektiivsusandmetel. Samuti ei nõustunud 30-aastase ajahorisondi kasutamisega ning peeti põhjendatuks lühemat, 20-aastast ajahorisonti, kooskõlas obetikoolhappe hindamisega. 20-aastase ajahorisondi korral oli võidetud QALY-de hulk 2,76. Seetõttu ei pidanud komisjon põhjendatuks käsitleda ravimit KLIR kriteeriumitele vastavaks. Komisjon arutles ka ravimi võimaliku eelarvemõju üle ning leidis, et patsientide arv võib olla alahinnatud. Arvestades UDCA ravi laialdast kasutust ning selle piiranguid (sage manustamine ja kõrvaltoimed), võib uue ravi kasutuselevõtt viia oodatust suurema patsientide arvuni. Seetõttu peeti vajalikuks rakendada mahupiiranguid. Samuti peeti oluliseks täpsustada kliinilises praktikas kriteeriumid, millal UDCA ravi loetakse ebaefektiivseks ning millal on põhjendatud ravi vahetamine.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et kuigi ravivajadus on olemas, on elafibranoori kliiniline kasu ebakindel, tuginedes peamiselt surrogaatnäitajatele. Kulutõhususe hinnang on samuti ebakindel ja ebasoodne ning ravimi kasutuselevõttuga kaasnev lisakulu Tervisekassale võib olla märkimisväärne. Siiski pidas komisjon võimalikuks taotluse rahuldamist, kui ravimi ICER jääb 20 000 €/QALY piiresse, kasutatakse maksimaalselt 20-aastast ajahorisonti ning ravimile kehtestatakse mahupiirang.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus jääb 20 000 €/QALY piiresse, kui kasutatakse maksimaalselt 20-aastast ajahorisonti ning ravimile kehtestatakse mahupiirang.

4. OMALIZUMAB

Taotlus: eesmärk viia ravim Xolair (omalizumab) Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelust üle Tervisekassa ravimite loetellu seoses pen-süstli turule toomisega ja süstelahus süstlis ravimvormi (pakendikood 1461103) turustamise lõpetamisega järgnevatel näidustustel (100%, RHK-10 koodid L50 ja J45):

- lisaravina kroonilise spontaanse urtikaaria raviks täiskasvanutel ja 12-aastastel ning vanematel lastel, kellel puudub piisav ravivastus H1-antihistamiinidele;
- täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või *in vitro* reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile, vähenenud kopsufunktsioon ($FEV_1 < 80\%$), sagedased päevased sümptomid või öised ärkamised ning kellel on esinenud mitmeid dokumenteeritud raske astma ägenemisi hoolimata igapäevasest suurtes annustes inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimelise inhaleeritava β_2 -agonisti kasutamisest.

Lisaks taotletakse urtikaaria korral lõpetada 6 doosi kasutamise piirang. Hetkel lõpetatakse rakendustingimuste järgi omalizumabi ravi ravivastuse saamisel kuuenda doosiga ning ravi alustatakse uuesti vaid haiguse uue ägenemise korral. Taotleja ei esitanud ühtegi uuringut ega arstide soovitusi piirang eemaldada. Praegune piirang tuleneb kliinilisest uuringust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Alternatiivne ravi:

Ravim on tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastatud järgmiselt:

- 206R "Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg"
- 345R "Bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg"

Krooniline spontaanne urtikaaria (CSU) – rahvusvaheliste juhiste järgi on omalizumab ainus heaks kiidetud bioloogiline ravim CSU jaoks.

Allergiline astma – allergilise astma puhul on omalizumab üks bioloogilistest ravimitest, kuid mitte ainus. Teised bioloogilised ravimid on sama ravirea alternatiivid, kuid mitte otseselt sama mehhanismiga. Peamised alternatiivid on mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab ja tesepeelumab. Soodusravimite loetelu kaudu on kättesaadavad mepolizumab, benralizumab, dupilumab ja tesepeelumab.

Turul on juba olemas omalizumabi biosimilar, millel on samad näidustused kui originaalravimil Xolair. Kättesaadava info põhjal on mitmed Eesti haiglad alustanud vastava biosimilari hankimist, mis viitab selle kliinilisele ja praktilisele aktsepteeritavusele ravipraktikas. Samuti on Tervisekassa hanketiim väljendanud huvi lisada omalizumabi biosimilar oma tsentraalselt hangitavate preparaatide hulka.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja pakub ravimi Xolair (süstelahus pen-süstlis 150 mg 1 ml) hulgimüügi ostuhinnaks ■■■■■ eurot. Tervisekassale teadaolevalt on biosimilari ligikaudne hulgimüügi hind umbes 150 eurot pakendi kohta. Ühe patsiendi (70 kg) aastase kulu erinevus:

	XOLAIR	Biosimilar
Ühe süstli hind (150 mg)	■■■■■ €	150 €
Süstlaide ühe manustamise kohta	2	2
Kulu ühe manustamise kohta	■■■■■ €	300 €
Manustamisi aastas	13	13
Aastane kulu patsiendi kohta	■■■■■ €	3 900 €
Aastane sääst patsiendi kohta		-■■■■■ €

Teenuste 206R ja 345R statistika ning kaasnev sääst Tervisekassale biosimilari hinnataseme juures:

Teenuse kood	Aasta	Ravijuhtude arv	Isikute arv	Teenuse summa (€) praegune (originaal)	Teenuse summa (€) biosimilar	Sääst TK-le (€)	Sääst (%)
206R	2024	823	129	■■■■■	290 972,74	■■■■■	■■■■■
206R	2025	798	128	■■■■■	277 118,94	■■■■■	■■■■■
206R	2026 (I kvartal)	166	93	■■■■■	58 986,00	■■■■■	■■■■■

Teenuse kood	Aasta	Ravijuhtude arv	Isikute arv	Teenuse summa (€)	Teenuse summa (€) biosimilar	Sääst TK-le (€)	Sääst (%)
--------------	-------	-----------------	-------------	-------------------	------------------------------	-----------------	-----------

345R	2024	205	19	■	92 993,40	■	■
345R	2025	147	17	■	79 897,73	■	■
345R	2026 (kuni aprill)	33	15	■	16 943,33	■	■

Diskussioon:

Komisjon arutles omalizumabi üleviimise üle tervishoiuteenuste loetelust soodusravimite loetellu. Leiti, et põhimõtteliselt ei ole komisjonil vastuväiteid tingimusel, et ravimi Xolair kulud Tervisekassale on võrdsed omalizumabi biosimilaride kuludega ning hind püsib ka edaspidi biosimilaridega võrreldaval tasemel. Nõustuti Tervisekassaga, et enne üleviimist tuleks kasutada hankemehhanismi, mis võimaldab konkurentsi elavdamise kaudu saavutada tõenäoliselt senisest soodsama hinnataseme. Komisjoni hinnangul on põhjendatud täiendavate hangete läbiviimine ning alles seejärel, sobiva hinnataseme saavutamisel, ravimi üleviimine soodusravimite loetellu. Arutati ka patsientide ravikorralduse üle ning leiti, et praeguse haiglateenuse raames on patsientidel samuti võimalik ravimit kodus ise manustada, kuna raviarst saab ravimid visiidil patsiendile üle anda ja teenust vastavalt kodeerida. Seetõttu ei kaasneks patsiendi vaates lühiajaliselt olulisi muudatusi. Lisaks peeti vajalikuks üle vaadata omalizumabi rakendustingimused ning neid vajadusel ajakohastada koostöös eriala spetsialistidega.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline):

Komisjon ei soovita Tervisekassa juhatusel praegu taotlust rahuldada. Taotluse rahuldamist võiks kaaluda pärast sobiva hinnataseme saavutamist hanke teel.

5. JAK-INHIBIITORID JA DUPILUMAB

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi (ENSAS) juhatus on teinud ettepaneku muuta atoopilise dermatiidi (L20) bioloogilise ravi alustamise kriteeriume. Hetkel on bioloogilise ravi alustamise kriteeriumiteks:

- ravi võib teha allergoloog-immunoloog, dermatoveneroloog, pediaater ja pediaater allergoloogi lisapädevusega;
- mõõduka või raske haigusega (EASI ≥ 16 , DLQI ≥ 10) patsiendile;
- kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

ENSAS ettepanek on järgmine:

1. eemaldada eeltingimus kasutada enne bioloogilise ravi alustamist süsteemset tsüklosporiini 8–12 nädala jooksul;
2. võimaldada haiguse raskusastme määramist EASI ≥ 16 ja/või DLQI ≥ 10 alusel, et viia rakendustingimused vastavusse uuemate rahvusvaheliste ravijuhistega.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

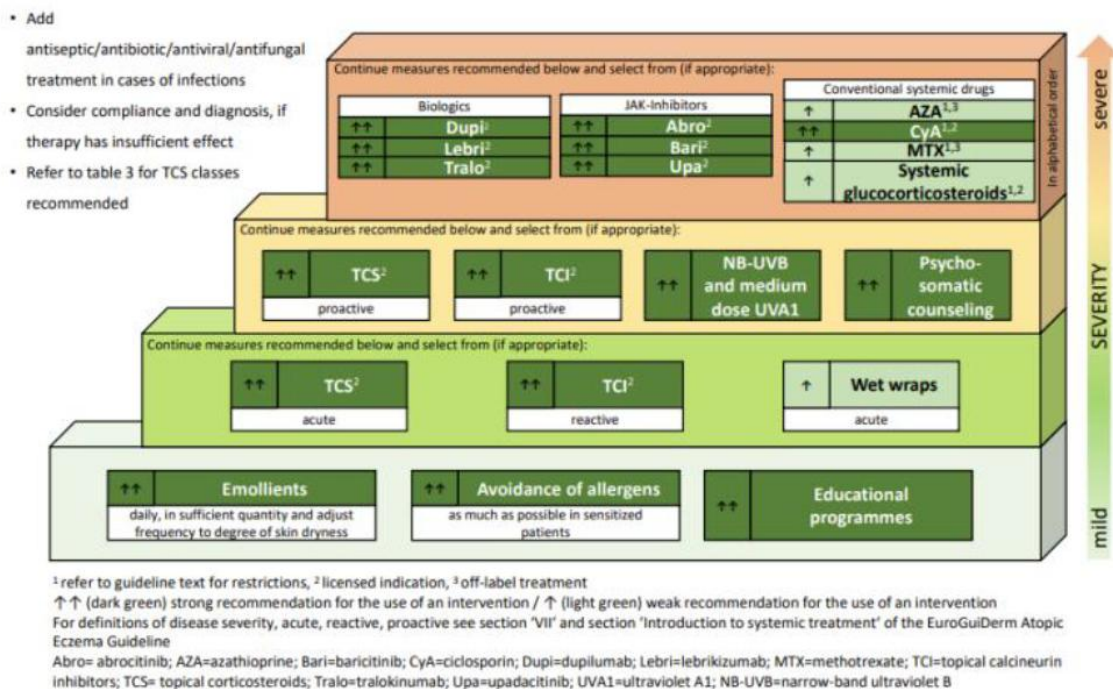
Atoopiline dermatiit (AD) on krooniline, ägenemiste ja remissioonidega kulgev põletikuline nahahaigus, mille peamiseks sümptomiks on intensiivne sügelus. Haigus algab enamasti imiku- või lapseeas, kuid võib püsida või avalduda ka täiskasvanueas. Atoopilist dermatiiti esineb hinnanguliselt ligikaudu 20% lastest ja noorukitest ning kuni 10% täiskasvanutest. Haiguse raskusaste varieerub kergest kuivast ja kergesti ärrituvast nahast kuni ulatusliku põletikulise dermatiidini, millega võivad kaasneda bakteriaalsed infektsioonid ja talumatu sügelus. Sügelus põhjustab sageli unehäireid ning mõjutab oluliselt patsiendi igapäevast toimetulekut ja elukvaliteeti.

Tervisekassa andmetel kasutas 2025. aastal atoopilise dermatiidi (L20.8–L20.9) raviks dupilumabi 217 patsienti, upadatsitiniibi 98 patsienti ning baritsitiniibi 32 patsienti (kokku 347 patsienti). Tsüklosporiini kasutas samal perioodil 108 patsienti. Võrreldes 2024. aastaga on kasutajate arv kasvanud 316 patsiendilt 389 patsiendini (+73 patsienti) ka ilma rakendustingimuste muutmiseta.

Alternatiivne ravi:

Atoopilise dermatiidi ravi sõltub haiguse raskusastmest. Kerge haiguse korral piisab paiksetest ravimeetoditest (emollientravi, paiksed glükokortikosteroidid ja kaltsineuriini inhibiitorid). Mõõduka ja raske haiguse korral, kui paikne ravi ei taga piisavat kontrolli, on vajalik süsteemne ravi. Traditsiooniliselt on raske AD ravis kasutatud konventsionaalseid süsteemseid immunosupressante (tsüklosporiin, asatiopriin, metotreksaat, mükofenolaat mofetiil, süsteemsed glükokortikosteroidid). Nende kasutamist piiravad kõrvaltoimed ning vajadus regulaarseks kliiniliseks ja laboratoorseks jälgimiseks. Uuemate raviviisidena on kasutusel sihtmärgistatud ravimid – monoklonaalsed antikehad (dupilumab, tralokinumab, lebrikizumab) ning suukaudsed JAK-inhibiitorid (abrotsitiniib, baritsitiniib, upadatsitiniib).

Euroopa ravijuhis (EuroGuiDerm) annab tugeva soovitusel kasutada süsteemset ravi vajavatel patsientidel dupilumabi, tralokinumabi, lebrikizumabi, abrotsitiniibi, baritsitiniibi, upadatsitiniibi ning tsüklosporiini. Ameerika ravijuhised eelistavad esmavalikus bioloogilisi ravimeid ja JAK-inhibiitoreid, samas kui tsüklosporiini soovitus on tingimuslik. UpToDate kliiniline otsusetugi soovitab esmavalikus eelistada bioloogilisi ravimeid, arvestades efektiivsust ja ohutust. Tsüklosporiini kasutamist käsitletakse pigem piiratud ja lühiajalise võimalusena kõrvaltoimete riski tõttu.



Joonis 1. EuroGuiDerm AD ravijuhend: AD astmeline ravi

Eestis on süsteemse ravi esmavalikuks praegu tsüklosporiin. Bioloogilisest ravist on rahastatud dupilumab ning JAK-inhibiitorid abrotsitiniib, baritsitiniib ja upadatsitiniib.

Atoopilise ekseemi raskusastme mõõdikud:

Eestis on täppisravi kriteeriumina kehtestatud EASI ≥ 16 ja DLQI ≥ 10 , mis peegeldavad vastavalt objektiivset haigusaktiivsust ning haiguse mõju patsiendi elukvaliteedile. EuroGuiDerm AD ravijuhend rõhutab, et süsteemse ravi otsust ei tohiks teha üksnes EASI alusel, vaid see peaks hõlmama ka patsiendi raporteeritud näitajaid, näiteks DLQI. Ravimiamet viitab päriselu andmetel põhinevale retrospektiivsele uuringule, milles hinnati erinevate skooride omavahelist korrelatsiooni dupilumabravi alustamisel ja selle käigus. Ravi alguses korreleerusid sügelusskoori (PNRS) ja DLQI muutused omavahel paremini kui EASI ja DLQI. 12 kuu möödudes muutus trend vastupidiseks ning tugevam seos ilmnes DLQI ja EASI vahel. Taotleja kirjelduse järgi peegeldab DLQI paremini patsiendi kogetavat sügelust, samas kui EASI kajastab ulatuslikumalt nahakahjustuse objektiivset levikut. Kasutatav skaala ning selle jaotised on suures osas erialane kokkulepe. Sellest tulenevalt on ka konkreetsete lävendite kehtestamine regulatiivne otsus, mis võib mõjutada ravi kättesaadavust ja potentsiaalsete patsientide hulka.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Enamik mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsiente, kes alustavad ravi tsüklosporiiniga liiguvad 4 kuu kuni 2 aasta jooksul üle sihtmärkravile (dupilumab või JAK-inhibiitor). Hetkel on ligikaudu 100 patsienti tsüklosporiinraviga ning kriteeriumi kaotamisel võiks täppisravi saajate arv esimestel aastatel suurendada ligikaudu 90 patsiendi võrra aastas, kuna osa patsiente alustaks sihtmärkravi varasemas etapis. Samas on võimalik ravi lõpetamine pikaajalise remissiooni korral ning JAK-inhibiitorite hooajaline kasutus, mis võib pikaajalist kulumõju vähendada.

Lisaks tsüklosporiini eeltingimuse kaotamisele võib täppisravi kasutajate arvu mõjutada ka raskusastme kriteeriumi muutmine (EASI ≥ 16 ja/või DLQI ≥ 10). Kui täppisravi alustamise otsuses saab DLQI suurema kaalu ka juhtudel, kus EASI kriteerium ei ole täidetud, võib see suurendada täppisravile kvalifitseeruvate patsientide hulka ning seega potentsiaalset eelarvemõju.

Tabel 1. Atoopilise dermatiidi süsteemse ravi keskmine aastane kulu patsiendi kohta

Toimeaine	Kasutajaid 2025.a	Ravimeid	TK summa (ilma TRH)	Keskmine aastane kulu pt kohta	
dupilumab	217	1928	1 361 417,56 €	6 274 €	
upadatsitiniib	98	849	480 165,94 €	4 900 €	
baritsitiniib	32	248	180 199,98 €	5 631 €	
			Kaalutud keskmine	5 826 €	
tsüklosporiin	107	557	18 536,63 €	173,24 €	

Võimaliku eelarvemõju hindamisel on lähtutud seltsi prognoosist, mille kohaselt võib tsüklosporiinravil olevate patsientide (u 100 patsienti) varasem üleminek täppisravile suurendada esimesel aastal täppisravi kasutajate arvu kuni ligikaudu 90 patsiendi võrra. Järgnevatel aastatel on arvestatud mõõdukama lisandumisega (+40 patsienti aastas), eeldades, et esmane üleminekuhüpe stabiliseerub ning edasine kasv kajastab pigem tavapärase trendi.

Arvestades 2025. aasta kaalutud keskmist täppisravi aastast kulu patsiendi kohta (5 826 eurot), kujuneks võimalik lisakulu järgmiselt:

- I aasta: +90 patsienti → ~524 000 €
- II aasta: +40 patsienti → ~233 000 €
- III aasta: +40 patsienti → ~233 000 €

Tervisekassa hinnangul võib tsüklosporiini eeltingimuse kaotamine põhjustada täppisravi kasutajate arvu kasvu eeskätt esimestel aastatel, kuna osa patsiente alustaks sihtmärkravi varasemalt. Arvestades, et täppisravi kasutajate arv on kasvanud ka ilma tingimuste muutmiseta, võib rakendustingimuste leevendamine seda trendi täiendavalt võimendada. Täpne lisakulu sõltub tegelikust üleminekumäärast, ravi kestusest ning ravi lõpetamise dünaamikast.

Diskussioon:

Komisjon arutles atoopilise dermatiidi ravi üle ning tõdes, et tegemist on raske kroonilise haigusega, mis põhjustab märkimisväärset koormust nii patsientidele kui ka nende peredele. Arutati ettepanekut eemaldada tsüklosporiini kasutamise eeltingimus enne bioloogilise ravi või JAK-inhibiitoritega alustamist. Komisjon leidis, et tsüklosporiiniga kaasneb oluline kõrvaltoimete risk ning ravi eeldab pidevat monitoorimist. Kuigi ka bioloogilistel ravimitel ja JAK-inhibiitoritel on kõrvaltoimed, peeti nende riskiprofiili kitsamaks. Samuti märgiti, et praktikas jõuavad patsiendid sageli lõpuks kallima ravini, mis viitab tsüklosporiini piiratud efektiivsusele või talumatusele. Samas rõhutati, et bioloogilise ravi ja JAK-inhibiitorite maksumus on oluliselt kõrgem ning eeltingimuse eemaldamine suurendaks eelarvemõju. Komisjon leidis, et kuigi kulu võib pikemas perspektiivis kujuneda sarnaseks, kaasneb

varasema bioloogilise või JAK-inhibiitoritega ravi alustamisega kulude kiirem realiseerumine. Seetõttu peeti vajalikuks hinnaläbirääkimiste pidamist JAK-inhibiitorite ja dupilumabi osas. Komisjoni hinnangul võiks vähemalt ligikaudu 20% hinnalangus muuta eelarvemõju aktsepteeritavaks. Lisaks arutati ettepanekut võimaldada haiguse raskusastme määramist kriteeriumide EASI ≥ 16 ja/või DLQI ≥ 10 alusel, et viia rakendustingimused kooskõlla rahvusvaheliste ravijuhistega. Komisjon leidis, et mõlemad näitajad on kliinilises praktikas asjakohased ning võimaldavad adekvaatselt hinnata haiguse raskust.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada, toetades rakendustingimuste ajakohastamist haiguse raskusastmete osas (EASI ≥ 16 ja/või DLQI ≥ 10). Tsüklosporiini kasutamise eeltingimuse eemaldamist enne bioloogilise ravi/JAK-inhibiitoritega alustamist toetatakse tingimusel, et ravimite hinnad vähenevad 20%.

6. ADALIMUMAB

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi (ENSAS) juhatus on teinud ettepaneku muuta mädase hidradeniidi (L73.2) täppisravi kriteeriume. Hetkel on bioloogilise ravi alustamise kriteeriumiteks:

- ravi võib teha dermatoveneroloog ekspertkomisjoni otsusel;
- ravi võib teha mõõduka kuni raske (Hurley II ja III staadiumi) supuratiivse hidradeniidi korral;
- patsiendi haigus on resistentne senistele konventsionaalsetele ravimeetoditele (paikne klindamütsiin 3 kuud, süsteemne tetratsükliin vähemalt 10 nädalat, süsteemne atsitreiin 6 kuud) või on need talumatud või vastunäidustatud.

ENSAS ettepanek on järgmine:

1. eemaldada ravi määramisel ekspertkomisjoni nõue;
2. eemaldada eeltingimus kasutada enne täppisravi paikset klindamütsiini ja atsitreiini;
3. määratleda täppisravi näidustusena mõõdukas ja raske mädane hidradeniit (Hurley II ja III staadium ja/või IHS4 ≥ 4), et viia rakendustingimused vastavusse uuemate rahvusvaheliste ravijuhistega.

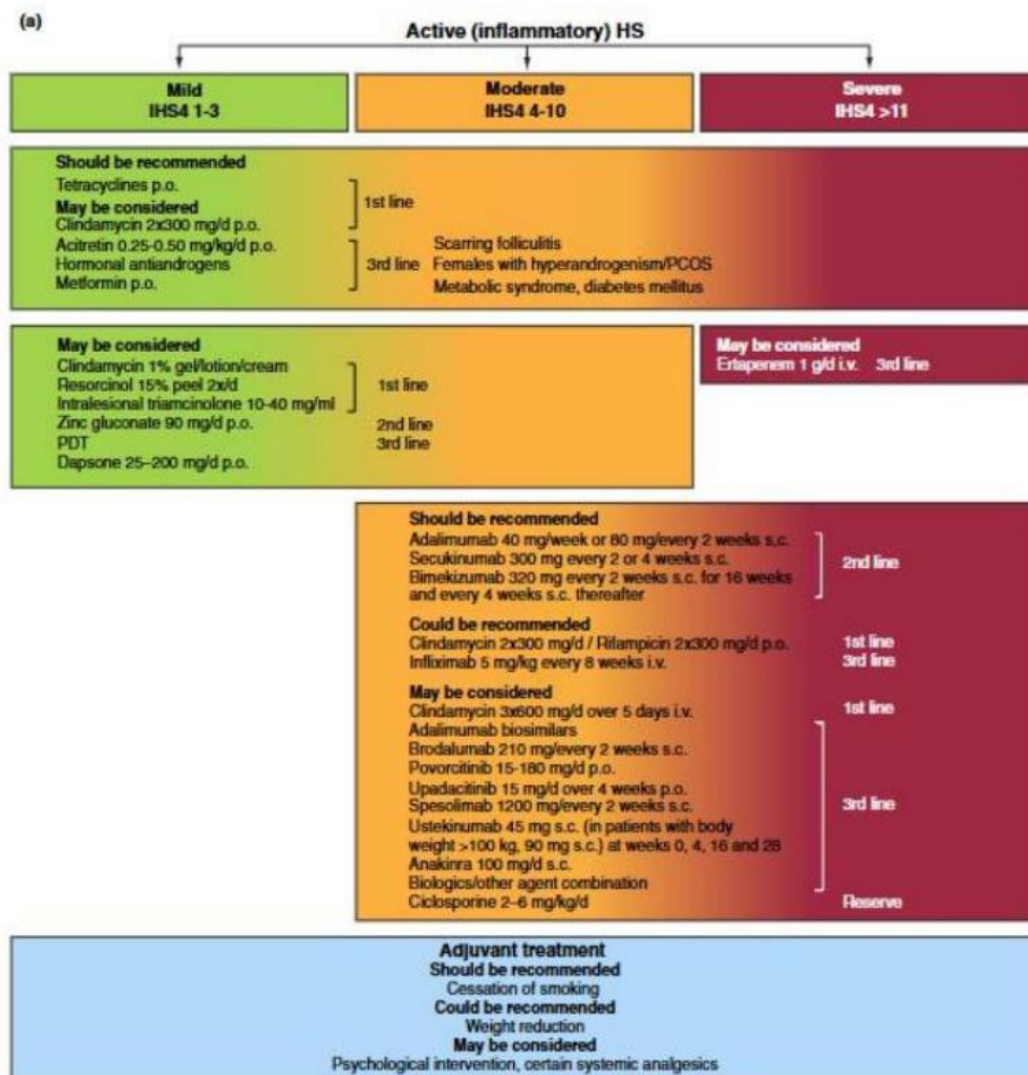
Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mädane higinäärpõletik ehk *hidradenitis suppurativa* (HS) on krooniline, ägenemiste ja remissioonidega kulgev organismi nõrgestav põletikuline nahahaigus, mis haarab higinäärmerikkaid piirkondi ning tekitab valulikke põletikukoldeid ja hüpertroofilist armkude. HS esinemise sageduseks Euroopas on eri küsimustikele tuginevates uuringutes hinnatud 0,33–4%. Haigust esineb kõige sagedamini 18–44-aastastel patsientidel. HS kliiniline väljendus varieerub, ulatudes põletikulistest sõlmedest ja abstsessidest kuni dreenuvate siinustraktide ja laialdaste armkoeliste aladeni. Haigus põhjustab tõsiseid kehalisi ja psühhosotsiaalseid vaevusi ning seetõttu elukvaliteedi märgatavat halvenemist.

Tervisekassa andmetel kasutas 2024. aastal paikset klindamütsiini ja/või atsitreiini mädase hidradeniidi (L73.2) ravis 20 patsienti ning 2025. aastal 43 patsienti. Adalimumabi kasutas 2024. aastal 29 patsienti ning 2025. aastal 32 patsienti

Alternatiivne ravi:



Joonis 1. Euroopa 2024. aasta HS ravijuhise soovitused kokkuvõtlikult.

HS ravi sõltub haiguse raskusastmest. 2024. aasta HS Euroopa ravijuhise järgi on kerge kuni raske raskusastmega HS korral näidustatud esmavalikraviks tetratsükliinid (Eestis doksütsükliin) kuni 3 kuud. Tetratsükliin ei tohi kasutada rasedatel ja alla 9-aastaselt lastel hammaste püsiva värvimuutuste tekkeohu tõttu. Kerge kuni mõõduka raskusastmega HS korral võib kaaluda lokaalseid antibakteriaalseid tooteid (klindamütsiini nahalahust), kui HS kolded on pindmised ja ei ole moodustunud tunnelid. Mõõduka ja raske hidradeniidi korral on esmavalikraviks täppisravimid, seejuures eelkõige esmavalikuna vastunäidustuste puudumisel adalimumab, kui konventsionaalsele süsteemsele ravile (antud kontekstis tetratsükliinigrupi ravimile) on ebaadekvaatne vastus. Esmavalikuna on adalimumabi kõrval toodud alternatiividena välja ka bimekizumab ja sekukinumab, mis sellel näidustusel pole

Eestis soodustatud. Mõõduka ja raske HS ravis on paigutatud atsitreiin kolmandale ravireale ning seda võib kaaluda domineeruvate hüperkeratootiliste follikulaarsete kollete korral.

Ekspertkomisjoni nõue

ENSAS juhatuse arvates ei ole ekspertkomisjoni nõue mädase hidradeniidi täppisravi määramisel põhjendatud. Haiguse raskusastme ja raviefekti hindamine kuulub dermatoveneroloogi pädevusse ning raviotsus põhineb objektiivsetel ja dokumenteeritavatel kriteeriumitel (Hurley ja/või IHS4 skoor). Ekspertkomisjoni lisamine otsustusprotsessi ei suurenda ravi kvaliteeti, kuid põhjustab viivitusi ja lisab bürokraatiat. Täppisravi on EMA ja FDA poolt heaks kiidetud mõõduka ja raske HS korral ning selle määramine peaks toimuma dermatoveneroloogi otsusel samadel põhimõtetel nagu teiste põletikuliste nahahaiguste puhul (nt psoriaas, atoopiline dermatiit), mille puhul ekspertkomisjoni nõue puudub.

Mädase hidradeniidi raskusastme mõõdikud

Uus ravijuhend kasutab põletikulise HS raskusastmete defineerimiseks IHS4 skoori. IHS4 skoori arvutatakse nodulite ehk sõlmede, abtsesside ehk mädapõletikuga sõlmede ja dreneeruvate ehk eritisega siinustunnelite arvu kokku liites:

- nodulite arv korrutatakse 1-ga;
- abtsesside arv korrutatakse 2-ga;
- dreneeruvate tunnelite arv korrutatakse 4-ga.

Seega põletikuliste lööbeelementide kokku liitmisel saadud summa määrab haiguse raskusastme:

- skoor ≤ 3 tegemist on kerge HS-iga;
- skoor 4–10 tegemist on mõõduka HS-iga;
- skoor ≥ 11 tegemist on raske HS-iga.

Praegune Hurley skooringsüsteem sobib 2024. aasta ravijuhendi autorite arvates paremini mittepõletikulise HS raskusastme määramisel ning seda kasutatakse eelkõige kirurgilise ravi planeerimisel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Doksütsükliini kasutas 2024. ja 2025. aastal vastavalt 73 ja 81 patsienti. Euroopa ravijuhises (S2k) viidatud kohortuuringu põhjal saavutas tetratsükliinravi järgselt 12 nädala jooksul kliinilise ravivastuse ligikaudu 40% patsientidest, 60% patsientidest ravivastuse kriteeriumi ei saavutanud, mille põhjal võib eeldada, et ligikaudu 40–50 patsienti aastas ei pruugi saavutada tetratsükliinraviga oodatud ravivastust ning vajavad edasist ravi uue toimeainega. Hetkel on nendel patsientidel võimalik kasutada paikset klindamütsiini ja atsitreiini, alles siis saab patsientidele kättesaadavaks bioloogiline ravi adalimumabiga. Klindamütsiini ja/või atsitreiini kasutas mädase hidradeniidi (L73.2) ravis 2024. aastal 20 patsienti ning 2025. aastal 43 patsienti. Adalimumabi kasutas sama diagnoosi alusel 2024. aastal 29 patsienti ning 2025. aastal 32 patsienti.

Tabel 1. Tervisekassa kulude võrdlus mädase hidradeniidi ravi patsiendi kohta aastas

Toimeaine	Pakend	Kasutajaid 2024.a	Kasutajaid 2025. a	Soodusmäär	Piirhind	Annustamine*	Tüüpiline ravikestus	Pakendeid aastas	TK kulu
klindamütsiin	Dalacin C kõvakapsel 300mg N16	15	39	50%	6,64 €	300 mg 2× päevas	kuni 3 kuud	~ 11-12 pakendit	18,06 €
	Treclinac geel 10mg+0,25mg 1g 30g N1			50%	16,78 €	2× päevas ägenemisel, 1× päevas säilitusravina	kuni 3 kuud	~ 3-6 pakendit**	29,88 €
atsitretiin	Neotigason kõvakapsel 10mg N30	5	4	50%	26,52 €	~0,5 mg/kg päevas	kuni 6 kuud	~ 18-24 pakendit	241,71 €
doksitsükliin	Doxy-M-Ratiopharm 100mg N10	73	81	50%	2,20 €	100 mg 1–2× päevas	kuni 3 kuud	~ 18 pakendit	0,00 €
adalimumab	Humira süstelahus pen-süstlis 40mg 0.4ml 0.4ml N2	29	32	100%	197,24 €	40 mg 1× nädalas	pikaajaline	~ 26 pakendit	5 037,24 €

*Nesbitt E et al. A concise clinician's guide to therapy for hidradenitis suppurativa. Int J Womens Dermatol. 2019 Dec

27;6(2):80-84

**hinnanguline

Eeltingimuste leevendamine, st. paikse klindamütsiini ja atsitretiini kasutamise nõude ära kaotamine, suurendab adalimumabi kasutajate arvu, kuid tõenäoliselt on see mõju pigem mõõdukas. 2025. aasta andmete põhjal oli adalimumabi keskmine kulu Tervisekassale HS korral ligikaudu 4650 eurot patsiendi kohta aastas, mille alusel kujuneks 40–50 patsiendi korral kogukuluks ligikaudu 186 000–232 500 eurot aastas. Tervisekassa leiab, et täppisravi tingimuste lihtsustamine võib suurendada adalimumabi kasutajate arvu, kuid kasv jääb tõenäoliselt mõõdukaks. See tuleneb eeskätt nendest patsientidest, kes praegu peavad pärast tetratsükliinravi ebaõnnestumist enne bioloogilise ravi alustamist läbima ka lokaalse klindamütsiini ja atsitretiini ravi. Mõju avaldub tõenäoliselt pigem bioloogilise ravi varasemas alustamises kui täppisravi vajavate patsientide koguarvu olulises kasvus. Ekspertkomisjoni nõude kaotamine ning HS raskusastme täpsustamine uue mõõdikuga ei too tõenäoliselt kaasa märkimisväärselt eelarvemõju.

Diskussioon:

Komisjon arutles mädase hidradeniidi ravi üle ning tõdes, et tegemist on raske ja elukvaliteeti oluliselt halvendava haigusega, millega kaasneb sagedane kirurgilise ravi ja antibiootikumide kasutamise vajadus ning korduvad EMO külastused. Komisjon nõustus, et bioloogiline ravi parandab oluliselt patsientide elukvaliteeti ning on kliiniliselt põhjendatud ravivalik. Samuti märgiti, et kuna ravijärjekordi enam ei ole ja ravikriteeriumid on selged, ei ole ekspertkomisjoni roll patsientide ravile suunamise reguleerimisel enam vajalik. Komisjon leidis, et rakendustingimuste ajakohastamine vastavalt ravijuhistele on põhjendatud. Lisaks märgiti, et ka praeguse ravi korral jõuavad patsiendid bioloogilise ravini, kuid hilisemas etapis. Paikse klindamütsiini ja atsitretiini piirangu eemaldamisel jõuaksid patsiendid bioloogilise ravini lihtsalt varem. Samas leiti, et kuigi geneeriline adalimumab on turul ning hinnad on juba oluliselt langenud, on hidradeniidi korral kasutatavad annused suuremad, mis toob kaasa arvestatava eelarvemõju Tervisekassale. Seetõttu peeti vajalikuks pidada hinnaläbirääkimisi adalimumabi müügiloa hoidjatega. Komisjoni hinnangul võiks ligikaudu 10% hinnalangus muuta eelarvemõju aktsepteeritavaks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada, toetades ekspertkomisjoni nõude eemaldamist ning rakendustingimuste ajakohastamist haiguse raskusastme mõõdikute

osas. Paikse klindamütsiini ja atsitretiini kasutamise eeltingimuse eemaldamist enne bioloogilise ravi alustamist toetatakse tingimusel, et adalimumabi piirhind langeb ca 10%.

7. ATH RAVIMITE VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE MUUTMINE

Taotlus: Eesti Psühhiaatrite Selts on esitanud ettepaneku aktiivsus- ja tähelepanuhäire (edaspidi ATH) ravimite esmase väljakirjutamise tingimuste muutmiseks lastel ja noortel vanuses 6 kuni 19 eluaastat selliselt, et kaotataks ära ravimeeskonna kaasamise kohustus sobiva ravi määramisel.

Hetkel kehtivad ATH ravimite metüülfenidaadi ja atomoksetiini määramiseks lastele/noorukitele järgmised tingimused:

- ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaater-lastel- ja noorukitepsühhiaatril 6-19-aastastele lastele ja noorukitele ATH (F90.0, F90.1) näidustusel, ravimi väljakirjutamise õigus järgmistel tingimustel: farmakoteraapia alustamise otsuse on langetanud lastepsühhiaatriline meeskond (2 Eesti Psühhiaatrite Seltsi poolt tunnustatud laste ravi lisapädevusega psühhiaatrit, kliiniline psühholoog ja logopeed/eripedagoog); diagnoos on kinnitatud vähemasti 2 erinevas keskkonnas (perekond, haridusasutus) lapsega kokkupuutuva isiku küsitluse alusel; patsiendil esineb mõõdukas või raske toimetulekuraskus (kliinilise pildi kirjelduse alusel, CGAS skoor ≤ 50 punkti); ravi toimub koos samaaegse psühhosotsiaalsete meetmete rakendamisega.

Ettepanekut on põhjendatud ravimeeskonna koosseisus ära toodud laste ravi lisapädevusega psühhiaatrite, kliiniliste psühholoogide ning logopeed/eripedagoogide vähesusega, mis on kujunenud takistuseks ATH ravi määramisel.

Tervisekassa on juhtinud Eesti Psühhiaatrite Seltsi tähelepanu asjaolule, et laste ATH ravi tingimustes esineb kaasuvate psühhosotsiaalsete meetmete rakendamise vajadus ning selleks võib psühhiaater vajada ravimeeskonna nõu ja tuge.

ATH diagnoosimise ja ravi Eesti juhise kohaselt on ATH diagnoosiga laste ja noorukite vanematele ning hooldajatele soovitatav diagnoosi püstitamise järel võimaldada psühhohariduslikku nõustamist ATH olemusest ja mõjust toimetulekule, samuti pakkuda nõustamist ATH eripärasid arvestavate kasvatusmeetodite teemal. Võimaluse korral võiks kaasata haridusasutuse. Kui ATH adekvaatse medikamentoosse ravi järel püsivad lapsel või noorukil toimetulekut häirivad ATH sümptomid vähemalt ühes eluvaldkonnas, on soovitatav kaaluda sotsiaalsete, probleemilahenduse, enesekontrolli, emotsiooniregulatsiooni ning aktiivse kuulamise oskuste õpet. Lisaks saab juhise põhjal järeldada, et medikamentoosse ravi kombineerimine mittemedikamentoossegaga võib olla efektiivsem kui kumbki sekkumine üksinda.

Tervisekassa palus Eesti Psühhiaatrite Seltsi ettepaneku kohta lisaks arvamusi erinevatelt tugispetsialistide ühendustelt: Eesti Koolipsühholoogide Ühing, Eesti Sotsiaalpedagoogide Liit, Eesti Kliiniliste Psühholoogide Kutseliit ja Eesti Eripedagoogide Liit. Nimetatud erialaühendustelt sooviti vastuseid järgmistele küsimustele:

- Kas on vajalik ATH-ga lastel ja noortel lisaks medikamentoossele ravile rakendada psühhosotsiaalset ravi?

- Kas ja kuidas võiks tekkida vajalike psühhosotsiaalsete meetmete kogum patsiendile olukorras, kus ravi määramise viib läbi psühhiaater üksi, senist ravimeeskonda rakendamata?
- Kas tingimustes toodud ravimeeskonna koosseis on asjakohane/piisav või tuleks seda kuidagi muuta/täiendada?

Eesti Eripedagoogide Liit on vastanud, et lisaks ravimitele on psühhosotsiaalne ravi vajalik. Lapsele on vaja kohandada arengu- ja õpikeskkonda ning õpetada sotsio-emotsionaalseid oskusi. Mõnikord on läbimõeldud kohandustest sel määral abi, et ravimi vajadus oluliselt väheneb. Psühhosotsiaalsete meetmete kogum saab tekkida läbi koostöö tegemise psühhiaatri ja haridussüsteemi tugispetsialistidega. Koostöö hõlbustamiseks on vaja hoolikalt läbi mõelda ja korraldada info liikumine meditsiini- ja haridussüsteemi spetsialistide vahel. Ravimeeskonnas on lisaks psühhiaatrile vajalik kas psühholoog või eripedagoog. Logopeed pole vajalik.

Eesti Kliiniliste Psühholoogide Kutseliit on leidnud, et arvestades Eesti asjaolusid tunduvad Eesti Psühhiaatrite Seltsi seisukohad asjakohased. Psühhosotsiaalsed sekkumised ei tohiks olla tingimus ravimite soodustuse saamiseks. Eesti oludes on ravimeeskonna koosseisu nõue ravimisoostuse saamiseks ebamõistlik ja abi kättesaadavust piirav. Sellised piirangud võivad pikendada ravini jõudmise aega ja seeläbi halvendada ATH-ga laste/noorukite toimetulekut.

Eesti Sotsiaalpedagoogide Ühendus peab oluliseks, et ATH-ga laste ja noorte toetamisel oleks psühhosotsiaalsetel sekkumistel oluline roll. Sotsiaalpedagoogide vaatest on psühhosotsiaalne tugi ATH-ga laste ja noorte puhul üldjuhul vajalik, sõltumata sellest, kas rakendatakse medikamentooset ravi või mitte. Erinevad sekkumised (nt käitumise toetamine, õpistrateegiate kujundamine, koostöö pere ja kooli vahel) aitavad kaasa lapse igapäevasele toimetulekule. Sotsiaalpedagoogid on välja toonud, et jääb ebaselgeks psühhosotsiaalse toe korraldus olukorras, kus ravimeeskonna kaasamise nõuet leevendatakse. Tekib küsimus, kes hindab lapse psühhosotsiaalsete meetmete vajadust, kes tagab nende rakendamise ning kes vastutab tervikliku lähenemise eest.

Eesti Koolipsühholoogide Ühingult küsimustele vastuseid ei laekunud.

Esitatud ettepanekut ja kogutud lisainformatsiooni analüüsides leidis Tervisekassa, et ülalviidatud lastepsühhiaatrilise meeskonna koosseisu üle vaatamine ATH ravi määramise tingimustes lastel ja noorukitel on põhjendatud. Tugispetsialistide tagasisidest nähtub, et meeskonna kaasamise ärajätmine ATH ravi määramisel pole mõistlik, kuid üle vaadata võiks selle koosseisu. Eripedagoogid on välja toonud, et ATH-l on erinevad vormid ning mitte kõik neist ei vaja samaaegselt psühholoogi ja eripedagoogi tähelepanu – võib piisata vaid ühe spetsialisti kaasamisest. Logopeedi kaasamine ATH ravi määramisel ei ole asjakohane. Tänapäevaks on paljudes koolides olemas koolipsühholoog ja/või eripedagoog, osadel kooliõdedel on vaimse tervise õe ettevalmistus. Tugispetsialistide puudumisel koolis on võimalik, et last/peret nõustab keegi tugispetsialist väljastpoolt haridusasutust. Näiteks

töötavad vaimse tervise õed ka juba osades perearstikeskustes, kuhu vastuvõtule pääsemine on lihtsam.

Tuginedes eeltoodule teeb Tervisekassa ettepaneku ATH ravimite määramise soodustingimuste muutmiseks lastel järgmiselt:

- ravimi esmaste väljakirjutajate hulka lisada psühhiaater, mis parandaks laste ATH ravi kättesaadavust oluliselt ning aitaks hajutada laste ravi lisapädevusega psühhiaatrite töökoormust. Samuti ühtlustab muudatus erinevate ATH ravimite väljakirjutamise tingimusi, sest näiteks lisdeksamfetamiini ja deksamfetamiini esmaseks väljakirjutajaks lastel on psühhiaater;
- muuta ravimeeskonna koosseisu järgmises sõnastuses: psühhiaater ning patsienti nõustav psühholoog ja/või eripedagoog ja/või vaimse tervise õde).

Soodustusega väljakirjutamise tingimuse sõnastus metüülfenidaadi ja atomoksetiini osas ülal viidatud ettepanekute rakendamisel on järgmine:

*ravimi esmase väljakirjutamise õigus **psühhiaatril** ja psühhiaater-laste- ja noorukitepsühhiaatril 6-19-aastastele lastele ja noorukitele ATH (F90.0, F90.1) näidustusel, ravimi väljakirjutamise õigus järgmistel tingimustel: farmakoteraapia alustamise otsuse on langetanud lastepsühhiaatriline meeskond (**psühhiaater või psühhiaater-laste- ja noorukitepsühhiaater, patsienti nõustav psühholoog ja/või eripedagoog ja/või vaimse tervise õde**); diagnoos on kinnitatud vähemasti 2 erinevas keskkonnas (perekond, haridusasutus) lapsega kokkupuutuva isiku küsitluse alusel; patsiendil esineb mõõdukas või raske toimetulekuraskus (kliinilise pildi kirjelduse alusel, CGAS skoor ≤ 50 punkti); **ravi toimub koos samaaegse psühhosotsiaalsete meetmete rakendamisega.***

Diskussioon:

Komisjon arutles ATH ravimite väljakirjutamise tingimuste üle ning leidis, et tänane ravimeeskonna kohustuslik koosseis ei toeta piisavalt ravi kättesaadavust. Toodi välja, et spetsialistide puudus ja olemasolevate spetsialistide ülekoormus piiravad juba täna ATH ravi alustamist ning olukord on piirkonniti ebaühtlane. Komisjon nõustus, et ravimeeskonna täielik kaotamine ei ole saanud tagasiside põhjal põhjendatud, kuid selle lihtsustamine ja paindlikumaks muutmine on vajalik. Kokkuvõttes leiti, et ravimite väljakirjutamise tingimused peaksid olema lihtsad ja praktiliselt teostatavad ning üldiselt tuleb jätkuvalt tegeleda sellega, et ATH ravi oleks kättesaadav kõigile, kes seda põhjendatult vajavad.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada, toetades ATH ravimite väljakirjutamise tingimuste lihtsustamist lastel ja noorukitel Tervisekassa poolt väljapakutud kujul.

8. TAOTLUS VARASEMAST KOMISJONIST: BUDESONIID

Taotlus: primaarse immuunglobuliin-A (IgA) nefropaatia (IgAN) näidustuse laiendamise kohta, lubades ravi alustamise uriini valgu-kreatiniini suhte ehk UPCR $\geq 0,8$ g/g (praegu $\geq 1,5$ g/g) korral.

Ravimikomisjon arutas taotlust 25.02.2026. Komisjon soovitas Tervisekassa juhatusel budsoniidi näidustuse laiendamise taotluse üle otsustamine edasi lükata kuni kulutõhususe analüüsi täpsustatakse. Analüüsi täpsustamisel tuleks lähtuda varasemalt aktsepteeritud mudeli ülesehitusest ning ajakohastada üksnes neid sisendandmeid, mille kohta on lisandunud uusi andmeid Eesti kliinilise praktika kohta. Komisjon toetas ravimi kandmist loetellu tingimusel, et ravimi ICER QALY $\leq 20\,000$ euro.

Tervisekassa sai andmed retseptikeskusest ja terviseandmete andmebaasist (TEHIK) ning vaatas läbi taotleja originaaltaotluse mudeli. Samuti vaatas Tervisekassa läbi taotleja kirja, milles on esitatud põhjendused iga sisendi kohta. Kuna taotleja on muutnud mudeli sisendeid (nt ekstrapoleerimise meetodit), ei ole võimalik eelmise komisjoni soovitus rakendada. Lisaks sai NICE'i hinnang kättesaadavaks alles nüüd.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja leidis, et budsoniidiga võidetakse 0,4 QALY ja ICER QALY on 17 342 eurot.

Tervisekassa jättis mudelis muutmata järgmised sisendid, kuigi paljud neist on ebakindlad, mõjutavad märkimisväärselt ICER-it ning on pälvinud kriitikat ka NICE'i poolt: eluaegne ajahorisont (56 aastat); patsientide keskmine vanus; patsientide keskmine kehakaal; naiste osakaal; Kinpeygo efektiivsuse allikas Part B FAS; Kinpeygo suremuse riski vähendamine HR=0,38; raviefekti kestus 2 aastat; lõppstaadiumi neerupuudulikkuse riski allikaks UK RaDaR, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g; suremuse riski allikaks RaDaR andmed populatsiooni kohta, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g; kasulikkuse andmed *Cooper 2020*; kordusravi kuuride arv 2.

Tervisekassa muutis järgmisi mudeli parameetreid:

	Taotleja mudel UPCR ≥ 1.5 (2024)	Taotleja uus mudel UPCR ≥ 0.8 (2026)	TerK mudel	Lisaks
CKD by stage	NeflgArd Part A 1-3%, 2-34%, 3a-40%, 3b-24%		TEHIK: N02.8 ja N03.3: 1-21%, 2-39%, 3a-20%, 3b-20%	NICE mudelis: NeflgArd Part B 1-2%, 2-39%, 3a-37%, 3b-22%
Hemodialüüsi %	86,5%	87,8%	95%	Terk teenuste statistika
CKD5 riski ekstrapol-ne	Gamma	Log-normal	Exponent.	Andmeid pole – puhtalt hinnanguline NICE pole kindel, et exponent. (taotleja valik) on parim. Stsenariumid: log-norm., Weibull
Vajab kordusravi	88%	75%	88%	Taotleja märtsi kiri: 48% -OLE uuringus kodusravi 36%, aga osa ei liitunud, hinnanguliselt 48% vastaks kriteeriumitele NICE: Pimendatud
1. ja 2.kuuri vaheline aeg	14,75 kuud		5 kuud (?)	NICE: 14,75 kuud (aeg uuringu Nef-301 ja OLE vahel) Retseptikeskus : 4/20 said rohkem kui 9 pakki (üle 9 kuud); pikim kuuride vahe 150 päeva
Kordusravi efektiivsus	100%		90%	NICE valis 90% (konservatiivne): pole andmeid, uuringu jälgimisperiod oli lühike
Annuse külastus (RDI)	100%	95,7%	100%	NICE: 100%

Tervisekassa leidis kordusanalüüsil, et budsoniidiga võidetakse 0,15 QALY ja ICER QALY on 270 715 eurot. Et ravimi ICER QALY $\leq 20\,000$ euro, peaks selle hind langema vähemalt 60%.

Potentsiaalne lisakulu:

Ravil ei ole otsest mõju patsientide elulemusele, kuid see võib aeglustada lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemist. Ühe patsiendi ligikaudne ravimaksumus 9 kuu kohta on umbes ■■■ eurot. Samas ei pruugi ravi piirduda 9 kuuga (kuigi see on märgitud ravimi omaduste kokkuvõttes) ning kordusravi vajadus on ebaselge. Patsientide arvu prognoosimine on keeruline – varasema hinnangu kohaselt vajas ravi ligikaudu 8 patsienti, kuid praeguseks on ravi saanud juba 20 patsienti, mis tähendab, et prognoositud maht on ületatud. Kui patsientide arv ulatuks 64-ni, oleks kogukulu ligikaudu ■■■ eurot, seda juba eeldusel, et ravimile rakendub 60% allahindlus.

Diskussioon:

Komisjon arutles primaarse immuunglobuliin-A nefropaatia näidustuse laiendamise üle ning leidis, et ravivajadus on selgelt olemas, arvestades haiguse progresseeruvat kulgu, mis viib lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni. Rõhutati, et neerusiirdamise ja dialüüsi edasilükkamine on patsientide elukvaliteedi seisukohalt väga oluline, eriti arvestades, et tegemist on sageli nooremate patsientidega ning nimetatud sekkumised toovad kaasa olulise töövõime languse. Komisjonile valmistas küsimusi tootja ja Tervisekassa kulutõhususe analüüside märkimisväärne erinevus. Ebaselgeks jäi, miks varasemalt kulutõhusaks hinnatud ravi muutub laiemas sihtrühma korral sedavõrd ebasoodsaks. Samuti märgiti, et kui ravi eesmärk on edasi lükata dialüüsi ja neerusiirdamist, võiks eeldada suuremat QALY võitu, kuid see ei kajastu kummaski analüüsis. Komisjon nõustus Tervisekassa lähenemisega kasutada mudelis Eesti päriseluandmeid (kroonilise neeruhaiguse staadiumite jaotus ja hemodialüüsi osakaal). Samas leiti, et esimese ja teise ravikuuri vahelise aja osas ei pruugi Tervisekassa kasutatud 5-kuuline intervall olla piisavalt põhjendatud, kuna see tugineb väga piiratud patsientide arvule. Komisjon pidas põhjendatumaks lähtuda 14,75 kuu pikkusest intervallist, mida on aktsepteerinud ka NICE. Kokkuvõttes leidis komisjon, et kulutõhususe hindamisel tuleks kasutada kombineeritud lähenemist: säilitada Tervisekassa poolt kasutatud Eesti päriseluandmed ning muud muudetud sisendid, kuid rakendada 14,75-kuulist ravikuuride vahelist intervalli. Kui saavutatakse ICER alla 20 000 €/QALY, võib ravi hüvitamist pidada põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus jääb alla 20 000 €/QALY, kasutades mudelis Tervisekassa sisendeid ning ravikuuride vahelise intervallina 14,75 kuud.

9. RIMEGEPANT

Taotlus: 75/90%, (G43) episoodilise migreeni profülaktikaks täiskasvanutel, kellel on vähemalt 4 migreenihoogu kuus.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis on ravim juba soodustatud akuutseks raviks, kuid käesolev taotlus keskendub profülaktika näidustusele: episoodilise migreeni patsientidele, kellel on vähemalt 4 migreenihoogu kuus, aga vähem kui 15 peavalupäeva kuus, kes on ebaõnnestunult kasutanud kolme või enam tavapärast profülaktilist ravi.

Migreeni levimus on umbes 13%, mis tähendab, et Eestis võib seda esineda kuni 170 000 patsiendil. Haigus esineb episoodilise või kroonilise migreenina, sõltuvalt peavalude sagedusest (Eesti ravijuhend 2022):

1. kroonilise migreeni korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus, millest 8 päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele ja seda 3 kuu vältel (8 migreenipäeva ≠ 8 migreenihoogu!);
2. episoodilise migreeni korral esineb vähem kui 15 peavalupäeva kuus.

Alternatiivne ravi:

Migreeni ravis on kaks lähenemisviisi: akuutne ravi, mis leevendab sümptomeid hoo ajal ning ennetav ravi, mis vähendab hoogude sagedust, kestust ja raskust. Tugevate ja sagedaste hoogude korral on vajalik mõlema meetodi kombineerimine.

Eesti migreeni ravijuhend (2022) soovib episoodilise migreeni profülaktikaks patsientidel, kellel on ≥ 4 peavalupäeva kuus esmavalikuna topiramaati, amitriptüliini või propranolooli. Need ravimid on Tervisekassa poolt rahastatud 75% soodusmääraga. Kui need ei toimi, võib kasutada atenolooli, metoprolooli (50% soodusmäär) või nortriptüliini (75% soodusmäär). Pärast kahte ebaõnnestunud ravi võib kasutada SNRI-sid (duloksetiin ja venlafaksiin; 75% soodusmäär), ARB-i (kandesartaan; 50% soodusmäär) või CGRP-vastaseid monoklonaalseid antikehi (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab).

Hetkel ei ole CGRP-vastased ravimid Tervisekassa poolt hüvitatud episoodilise migreeni profülaktikaks, vaid üksnes kroonilise migreeni profülaktikaks (atogepant, fremanezumab, eptinezumab lisaks botulismi toksiin).

CGRP-retseptori antagonistide (rimegepant ja atogepant) kohta ei ole Eesti ravijuhises (2022) veel soovitusi, kuna need said EMA heakskiidu hiljem. 14.08.2025 Ravimikomisjon arutles fremanezumabi taotlust episoodilise migreeni profülaktikaks. Samuti on patsientide esindus pöördunud, avaldades toetust soodustuse laiendamiseks atogepant-toimeainepõhisele ravimile episoodilise migreeni ravi näidustusel, et võimaldada episoodilise migreeni all kannatajatele migreeni patofüsioloogiat mõjutavat ravi ja parandada elukvaliteeti. Novembris 2025 kohtus Tervisekassa ka Eesti Peavalu Seltsi liikmetega/neuroloogidega, kes septembris 2025 pöördusid Tervisekassa poole kõrgsagedusliku episoodilise migreeni ravimite kättesaadavuse parandamiseks.

Tervisekassa on tellinud Tartu Ülikoolilt migreeni ravimite (skoobis rimegepant) osas hinnangu ning hetkel oodatakse tulemusi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja esitas randomiseeritud, topeltpimedat, platseebokontrolliga, 2/3 faasi uuringu BHV3000-305 andmed, kuhu kaasati vähemalt 18-aastased migreeni patsiendid, kellel oli 4-18 migreeniepisoodi/atakki kuus viimase 3 kuu jooksul ning vähemalt 6 migreenipäeva algse

4-nädalase vaatlusperioodi vältel. Uuringust jäeti aga välja patsiendid, kes ei olnud reageerinud kahele või enamale varasemale ravile. Seega ei vasta uuringu populatsioon taotletavale sihtrühmale, milleks on patsiendid, kes on ebaõnnestunult kasutanud kolme või enamat profülaktilist ravi. Sellest tulenevalt ei võimalda esitatud uuring teha järeldusi taotletava sihtrühma kohta ning tulemusi protokollis täpsemalt ei käsitleta.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Rimegepanti kulutõhususe hindamiseks migreeniga täiskasvanutel Eestis on esitatud otsustuspuu ja Markovi mudeli kombinatsioon, mis võrdleb rimegepanti parima toetava raviga (BSC). Mudeli populatsiooniks on täiskasvanud patsiendid, kellel esineb vähemalt 4 migreenipäeva kuus, kuid vähem kui 15 peavalu päeva kuus, ning kes on ebaõnnestunult kasutanud kolme või enamat tavapärast profülaktilist ravi. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudeli ajahorisondiks on 20 aastat ning ühe tsükli kestuseks 28 päeva. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 3,5% määraga aastas.

Taotleja leidis, et rimegepandiga võidetakse 0,19 QALY ja ICER QALY on 24 013 eurot.

Tervisekassa tähelepanekud:

Mudel on tundlik EQ-5D tuletamise meetodi, ravivastuseta patsientide efekti kaotuse kiiruse, ressursside kasutuse, ravi lõpetamise propotsiooni ja EMO maksumuse suhtes. Tervisekassa on arvamisel, et esitatud analüüs ei sobi kulutõhususe hindamiseks taotletud näidustusel, kuna analüüsi aluseks oli BHV3000-305 uuring, millest jäeti välja kõik patsiendid, kes ei olnud reageerinud kahele või enamale varasemale ravile.

Potentsiaalne lisakulu:

Migreeni levimus on umbes 13% ehk Eestis võib olla kuni 170 000 patsienti. Tervisekassa andmetel müüdi 2024. aastal migreeniravimeid 14 819 patsiendile, kusjuures see arv kasvab igal aastal ligikaudu 10%. 3327 patsienti said migreeni profülaktikat (kandesartaan, atenolool, propranolool, flunarisiin, gabapentiin, venlafaksiin, botulismitoksiin A, erenumab, eptinezumab, fremanezumab ja atogepant). Neist 597 patsiendil oli profülaktikat alustatud pärast kahe varasema ravi ebaõnnestumist (peamiselt duloksetiini, venlafaksiini, kandesartaani või flunarisiiniga). Enamik neist (ca 95% ehk 567 patsienti) oletati olevat episoodilise migreeniga. Taotleja prognoosi järgi oleks rimegepanti turuosa 50% esimesel, 60% teisel ja 70% kolmandal aastal, ülejäänud turuosa jääks teistele ravimitele.

Tabel 1. Taotleja rimegepanti müügiprognosis.

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv, kes saaks rimegepanti	284	374	480
75m N8 paki apteegihind + KM		███ €	
Keskmine tablettide arv patsiendi kohta kuus uuringus		13,80	
Keskmine ravikestus uuringus (kuud)		7,80	
Pakkide arv patsiendi kohta		108	
Ravi maksumus patsiendi kohta		███ €	
Müügiprognosis	███ €	███ €	███ €

Tervisekassa hinnangul on mõju eelarvele väga ebakindel ning tegelik lisakulu võib ulatuda mitmekümne miljoni euroni. Ülemaailmsete epidemioloogiliste andmete kohaselt esineb kroonilist migreeni ligikaudu 5% migreenihaigetest ning episoodilist migreeni 95%-l patsientidest, mistõttu võib tegelik patsientide arv ja sellega seotud kulu olla märkimisväärselt suurem. Kui arvestada, et Eestis võib olla kuni 170 000 migreenipatsienti, siis neist ligikaudu 161 500 põeb episoodilist migreeni. Taotluses hinnatud 284 patsienti moodustavad sellest vaid umbes 0,18%, mis viitab võimalusele, et tegelik ravivajadus ja eelarvemõju võivad olla alahinnatud.

Müügiloahoidja tagasiside:

Esitati uued kliinilised uuringud rimegepandi efektiivsuse ja ohutuse kohta ning neile põhinevad uuendatud kulutõhususe analüüsi tulemused.

BHV3000-407 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 4. faasi kliiniline uuring, episoodilise migreeni profülaktikas raskemini ravitavatel patsientidel, kellel varasemad suukaudsed profülaktilised ravimid ei ole olnud piisavalt efektiivsed (92,5%-l osalejatest) või talutavad (45,6%-l osalejatest). Uuringusse kaasati ≥ 18 -a pt-d, kellel esines viimase 3 kuu jooksul keskmiselt 4–14 migreenipäeva kuus ning kellel oli dokumenteeritud ebapiisav ravivastus 2–4 tavapärasele profülaktilise ravi klassile. Ligikaudu 1/3 olid ebaõnnestunult kasutanud ≥ 3 profülaktilist ravi – selle alarühma andmetel põhineb ka uuendatud kulutõhususmudel.

Tabel 2. BHV3000-407 uuringu efektiivsuse tulemused (n=652)

	Rimegepant (n=328)	Platseebo (n=324)
Esmane tulemusnäitaja		
Keskmine migreenipäevade (MMD) hulga muutus võrreldes algtaset ning aktiivravi 12. nädalat	-2,1	-0,5
	LS vahe -1,6 (95% UI -2,1; -1,2; p<0,0001)	
Teisene tulemusnäitaja		
Patsientide arv, kellel esines ≥50% keskmise või mõõduka valuga migreenipäevade arvus kuus	34,0%	13,8%
	LS vahe 20,1% (95% UI 13,7; 26,5; p<0,0001)	
MIBS skoor 12. nädalal	-1,9	-1,0
	vahe -0,9 (95% UI -1,4; -0,4; p=0,0006)	
MSQ skoor 12. nädalal	21,1	14,6
	vahe 6,6 (95% UI 3,6; 9,5; p<0,0001)	

[1] MIBS: migreeni interiktaalse haiguskoormuse skaala (migraine interictal burden scale) – küsimustik, mis hindab migreeni mõju patsiendi igapäevaelule hoogudevahelisel perioodil, sealhulgas emotsionaalset koormust, tegevuste piiranguid ja pidevat muret uue hoo tekkimise pärast, skoor jääb vahemikku 0–12, kusjuures kõrgem skoor viitab suuremale haiguskoormusele.

[2] MSQ Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire - 14 küsimusest koosnev küsimustik, mida kasutatakse migreenist tingitud igapäevategevuste piirangute hindamiseks; skoor jääb vahemikku 0–100, kusjuures kõrgem skoor näitab paremat terviseiga seotud elukvaliteeti (HRQoL).

Kulutõhususanalüüsis kasutati uuendatud mudelit, mille sisendid põhinevad uuringul BHV3000-407. Võrreldes varasema mudeliga on muudetud patsientide algandmeid: keskmine vanus on tõusnud 41-lt 42 eluaastani ning naiste osakaal suurenenud 82,5%-lt 85,9%-le. Migreenipäevade (MMD) arvu muutus uuringuperioodi jooksul on modelleeritud *Poisson Mixed Effects* jaotusega. Eeldatakse, et ravivastuse puudumisel või ravi katkestamisel naasevad patsiendid ligikaudu 13 tsükli (umbes ühe aasta) jooksul lineaarselt MMD algtasemele. Terviseiga seotud elukvaliteedi baasandmed soo ja vanuse lõikes pärinevad uuemas mudelis värskemast allikast (*Alava et al. 2022*), mida on eelistanud ka NICE. Tervishoiuressursside kasutuse hinnangud tuginevad samuti uuemale Euroopa uuringule (*Gendolla 2024*), mis hõlmas 3985 migreenipatsiendi andmeid viiest Euroopa riigist. Lisaks on mudelis

Tabel 3. Uuendatud kulutõhususe analüüsi tulemused: episoodiline migreen (4-14 MMD), 3 või enam ebaõnnestunud ravi.

Tabel 4. Uuendatud kulutõhususe analüüsi tulemused: kõrge sagedusega episoodiline migreen (8-14 MMD), 3 või enam ebaõnnestunud ravi.

Tervisekassa tähelepanekud seoses uuendatud kulutõhususe analüüsiga:

- 37

- F. Mudel oletab, et patsientidel, kes lõpetavad ravi või ei saanud või kaotasid ravivastuse migreenipäevade arv kuus jõuab algtasemele aasta jooksul eeldades kasu lineaarset vähenemist. Vastavad kliinilised andmed on puudu. Tervisekassa testis stsenaariumi, kus migreenipäevade arv kuus jõuab algtasemele kohe (F1) ning stsenaariumi, kus see jõuab algtasemele poole aasta jooksul eeldades kasu lineaarset vähenemist (F2).
- G. Rimegepant kulu on sisestatud, arvestades 75% soodustust ning TTH juhise järgi tuleb arvestada kogukulu (ka patsiendi poolne osa), seega Tervisekassa korrigeeris analüüsi (uue hinnapakumise).

Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused uue kulutõhususe mudeliga:

Kulutõhususe analüüsi stsenaariumid	ICER
Tootja analüüs	27 641 €
Tervisekassa	
A. Ajahorisont 5a	29 117 €
B. Ilma töövõimetuse kuludeta	29 783 €
C. EMO ja hospitaliseerimise kulud vähendati 10x	34 424 €
D. Kasulikkuse määr sama MMD puhul on sama nii ravil kui ravita	35 427 €
E. Alternatiivsed kasulikkuse määrad	25 106 €
F1. Raviefekt ravikatkestamisel kohe kaob	30 517 €
F2. Raviefekt ravikatkestamisel kaob 6k möödudes	29 127 €
G. Õige hind	41 289 €
A+B+C+D+F2+G	70 285 €

Diskussioon:

Komisjon arutles episoodilise migreeni profülaktika näidustuse laiendamise üle ning tões, et tegemist on väga levinud haigusega. Sellest tulenevalt võib potentsiaalne patsientide hulk olla taotleja prognoosist palju suurem ning eelarvemõju märkimisväärne. Arutus toodi esile, et kuigi migreen on sage EMO-sse pöördumise põhjus, ei ole päris selge, milline on nende patsientide tegelik ressursikasutus ning sellega seotud kulud. Samas nõustus komisjon Tervisekassa hinnanguga, et EMO kulud ei ole tõenäoliselt väga kõrged ning nende vähendamine mudelis on põhjendatud. Samas leiti, et töövõimetusega seotud kulude arvestamine on asjakohane, kuna migreen põhjustab sageli ajutist töölt eemalolekut ning efektiivne profülaktiline ravi võib seda vähendada. Samas jäi ebaselgeks, millises ulatuses see ravim töövõimetust mõjutab. Komisjon märkis, et olemasolevate andmete põhjal on ravimi kulutõhusus ebasoodne ning raviefekt pigem tagasihoidlik, kuigi patsientide jaoks võib ravi olla kliiniliselt oluline. Võrdlusena toodi välja, et ka teise sarnase ravimi puhul on kulutõhususnäitaja jäänud samale tasemele. Kokkuvõttes leidis komisjon, et arvestades märkimisväärset eelarvemõju ning ebakindlat kulutõhusust, on põhjendatud ära oodata Tervisekassa tellitud migreeniravi TTH raport ja seejärel arutada taotlust edasi.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni valminud on migreeniravi tervisetehnoloogia hindamise raport.

Ott Laius
Juhataja

Mari Reiman
Protokollija