

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

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

25.02.2026 nr 2

Algus kell 13, lõpp kell 16:00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Marko Tähnas (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)
Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)
Protokollija: Mari Siimon (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Evolokumab (Lisa 1. Amgen Switzerland AG Vilnius Branch taotlus ravimi **Repatha** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, taotleja tagasiside);
2. Osimertiniib 1 (Lisa 2. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Osimertiniib 2 (Lisa 3. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused)
4. Budesoniid (Lisa 5. STADA Estonia OÜ taotlus ravimi **Kinpeygo** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Biktegraviir+emtritsitabiin+tenofoviiralafenamiidfumaraat (Lisa 6. Tervisekassa memo ARV ravimi **Biktarvy** hankeplaani lisamiseks);
6. Lisaküsimused: semaglutiid (erandkorra taotlus ravimi **Ozempic** rahastamiseks).

1. EVOLOKUMAB

Taotlus: näidustuse laiendamise kohta, lubades ravi alustamise LDL-C piirväärtuse $\geq 2,0$ mmol/l puhul (praegu $\geq 2,6$ mmol/l), andes väljakirjutamise õiguse kõigile spetsialistidele ning võimaldades perekondliku hüperkolesteroleemia ravi ka ilma dokumenteeritud ateroskleroosita patsientidele (kui LDL-C piirväärtuse $\geq 2,0$ mmol/l).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

- Ravi eesmärk on vähendada ateroskleroosist põhjustatud kardiovaskulaarsete haiguste edasist arengut ja vähendada kardiovaskulaarse suremuse riski.
- Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi ning Statistikaameti andmetel moodustasid 2024. aastal kardiovaskulaarhaigused Eestis 41,6 % kõigist surmapõhjustest.
- Düslipideemiate ravi tõhususe hindamisel kasutatakse surrogaatnäitajana LDL-kolesterooli, mille madalam tase on seotud väiksema kardiovaskulaarsete sündmuste riskiga ning paremate kliiniliste tulemustega
- 2025. aastal uuendatud ESC/EAS düslipideemiate ravijuhise järgi peaksid patsiendid, kellel on olnud kardiovaskulaarne sündmus (nt müokardiinfarkt, insult), saama LDL-C alandavat ravi sekundaarseks profülaktikaks sõltumata LDL-C tasemest. 2025. aasta ravijuhis soovib alustada LDL-C alandava raviga primaarseks preventsiiooniks väga kõrge riskiga patsientidel siis, kui LDL-C tase on üle 1,8 mmol/l ja kõrge riskiga patsientidel, kui LDL-C tase on üle 2,6 mmol/l (IA soovitus)

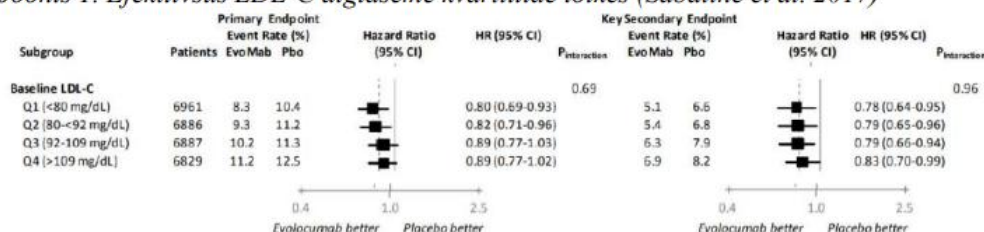
Alternatiivne ravi:

Evolokumabi alternatiivseteks ravivõimalusteks on statiinid, esetimiib, alirokumab (kasutamiskiirang LDL-C > 3,0 mmol/l) ning inkliisiraan (sama kasutamiskiirang nagu evolokumabil).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Evolokumabi (Repatha) taotluse aluseks oli randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga III faasi uuringu (FOURIER) tulemused, milles hinnati evolokumabi lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-C vähemalt 1,8 mmol/l. Pole teada, kui paljudel neist oli perekondlik hüperkolesteroleemia. Haiged randomiseeriti saama statiinravi koos evolokumabi või platseeboga. Esmaseks liitulemusnäitajaks oli oluline kardiovaskulaarne sündmus, mis defineeriti kui kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, ajuinfarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu või koronaarinterventsioon. Sekundaarseks liitulemusnäitajaks oli kardiovaskulaarne (KV) suremus, müokardiinfarkt või peajuinfarkt. Ravi evolokumabiga vähendas märkimisväärselt kardiovaskulaarsete sündmuste riski. Esmane kombineeritud tulemusnäitaja – kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult, ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimine või koronaararterite revaskularisatsioon – esines 9,8% patsientidest võrreldes 11,3%-ga kontrollgrupis (riskisuhe HR 0,85; 95% usaldusvahemik 0,79–0,92; $p < 0,001$). Teisene tulemusnäitaja – kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt või insult – esines 5,9% vs 7,4% patsientidest (HR 0,80; 95% UV 0,73–0,88; $p < 0,001$). Evolokumabi mõju nii esmasele kui ka teisele tulemusnäitajale oli ühtlane ka LDL-C algtaseme kvartiilide lõikes.

Joonis 1. Efektiivsus LDL-C algtaseme kvartiilide lõikes (Sabatine et al. 2017)



Lisaks on avaldatud kahe meta-analüüsi tulemused. Khan jt (2019) leidsid, et ravi PCSK9-inhibiitoritega ei olnud üldise ega kardiovaskulaarse suremuse vähenemist näidanud. ODYSSEY OUTCOMES uuringu ümbergrupeeritud analüüs aga näitas, et üldsureduse risk vähenes oluliselt üksnes patsientidel, kelle LDL-C tase oli ravi alguses $\geq 2,6$ mmol/l. PCSK9-inhibiitorravi vähendas

oluliselt müokardiinfarkti riski, insuldi riski (ning vajadust koronaarrevaskularisatsiooni järele sõltumata algtaseme LDL-C tasemest. Ma et al. (2025) leidis, et evolokumab ei mõjutanud oluliselt kardiovaskulaarset suremust, kuid alandas patsientidel märkimisväärselt LDL-C taset. Suurimat LDL-C taseme protsentuaalset langust märgati patsientidel, kelle algtaseme LDL-C oli 1,8-2,6 mmol/l ning väikseimat kui algtaseme LDL-C tase oli $\geq 4,1$ mmol/l.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotlusega on esitatud Markovi mudel, mida kasutati ka varasemates taotlustes, et hinnata evolokumabi kasutamise kulutõhusust kolmandas ravireas (peale statiini ja esetemiibi) kardiovaskulaarsete sündmuste sekundaarseks preventsiiooniks düslipideemia puhul. Analüüs toetus FOURIER uuringule, kus hinnati evolokumabi lisamist standardravile (statiin ja esetimiib) populatsioonis, kellel oli väljakujunenud (kliiniliselt tõendatud) ateroskleroos, väga kõrge kardiovaskulaarne risk ning kellel oli püsivalt kõrge LDL-C tase vaatamata optimaalsele ravile.

Mudeliga teostati analüüs kolmes alapopulatsioonis: 1. kes on äsja põdenud müokardi infarkti (viimaste 12 kuu jooksul), 2. kellel on täiendav ohutegur (suhkruhaigus või krooniline neerupuudulikkus) (ASKVH + riskifaktor) 3. kellel on korduvad südame-veresoonkonna haigusjuhud või aterosklerootiline haigus veresoonkonna eri osades, nt ajuarterites ja südame pärgarterites.

Mudel on tundlik ASKVH rühma patsientide KV sündmuste algtaseme suhtes ja LDL-C algväärtuse suhtes, ning oletuste suhtes, kuidas LDL-C alandamine mõjutab KV sündmuste taset, eriti KV surmasid (mis tuleb CTTC meta-analüüsist).

Tabel 1. Analüüsi populatsiooni baasnäitajad

		Alapopulatsioonid		
		Äsja põdenud müokardi infarkti	ASKVH + riskifaktor	Korduv haigus + polüvaskulaarne haigus
Vanus		72,3	69,3173873	72,2974745
Meeste osakaal		66%	64%	66%
LDL-C mmol/L ⁹		2,4	2,4	2,4
ASKVH aastane sündmuste määr		0,0616 ¹⁰	0,1014	0,1064
KV-sündmuste ajalugu	ASKVH	100%	100%	100%
	Hiljutine infarkt	100%	12%	0%
	Hiljutine insult	0%	3%	0%
	Pärast infarkti	0%	51%	0%
	Pärsti insulti	0%	9%	0%
Pärast 2+ infarkti		0%	0%	100%

Baasnäitajad, mis mõjutavad analüüsi tulemusi olulisel määral

Tabel 2. Kardiovaskulaarse sündmuse esinemissageduse suhe 1 mmol/L LDL-C vähenemise kohta

Sündmus	RR (95% UI)
Müokardi infarkt	0,73 (0,70; 0,77)
Isheemiline insult	0,77 (0,70; 0,85)
KV surm	0,86 (0,82; 0,90)

Tabel 3. Tootja analüüsi tulemused

	Äsja pödenud müokardi infarkti	ASKVH riskifaktor +	Korduv polüvaskulaarne haigus +	KOKKU
QALY (Δ)	0,55	0,55	0,53	0,54
Kulu (Δ)	■	■	■	■
ICER (€/QALY)	19 696	19 899	18 276	19 439

Tervisekassa testis alternatiivseid analüüsi sisendandmeid:

1. Kasutas madalamat LDL-C algväärtust 2,0 mmol/l, et vaadata kulutõhusust patsientidel, kes oleks rakendustingimuste alampiiril
2. Kasutas evolokumabi KV suremuse HR 0,99, kuna FOURIER uuring ning meta-analüüsid ei näidanud positiivset efekti KV suremusele
3. Kulude arvutamisel arvestati ka patsientide poolseid kulusid, vastavalt Tervisetehnoloogia te hindamise juhendile

Analüüsi tulemusteks saadi, et evolokumabi lisamine standardravile annab 0,17 täiendavaid kvaliteedile kohandatud eluaastaid, omab lisakulu ■€ ning ICER 59 040 € / QALY.

Tabel 4. Tervisekassa analüüsi tulemused

ICER (€ / QALY) erinevates stsenaariumites	Äsja pödenud müokardi infarkti	ASKVH + riskifaktor	Korduv + polüvaskulaarne	KOKKU
1. LDL-C algväärtus 2,0 mmol/l	24 971	24 784	22 798	24 285
2. Evolokumabi KV suremuse HR=0,99	50 465	47 718	45 841	47 638
3. Tervisekassa ja patsiendipoolsed kulud kokku	20 825	21 035	19 332	20 553
ICER (€ / QALY), kui kõik sisendid (1-3) on muudetud	62 196	59 171	56 923	59 040

Selleks, et saavutada ICER 20 000 € / QALY esimeses stsenaariumis (+ kolmas stsenaarium) oleks vaja 24% allahindlust ning teises stsenaariumis (+kolmas stsenaarium) - üle 50% allahindlust.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja esitas järgneva prognoosi, kus:

- ASKVH patsientide hulgas evolokumabi saajate arv kasvab tänaselt 70 isikult 200 isikuni esimesel aastal (+186%), 233ni teisel aastal ja 256ni kolmandal aastal. Mõju eelarvele on esimesel aastal ■€, teisel aastal ■€ ja kolmandal aastal ■€;
- Perekondliku hüperkolesteroleemia patsientide hulgas evolokumabi saajate arv kasvab praeguselt 50 isikult esimesel aastal 58 isikuni (+16%), teisel aastal 82 ning kolmandal aastal 111 isikuni. Mõju eelarvele on esimesel aastal ■€, teisel aastal ■€ ja kolmandal aastal ■€;
- Kolmandaks aastaks on kogukulu evolokumabile ■€, jäädes täna kehtiva eelarvemahu sisse.

Jaemüügi mahu prognoosiga kaasneb palju ebakindlust ning Tervisekassa toetab kehtiva eelarvemahu piiranguga jätkamist.

Väljakirjutamisele piirangute seadmise vajalikkus:

- Tervisekassa ei toeta evolokumabi esmase väljakirjutamise õiguse piirangu kaotamist, kuna leiab, et erialaspetsialisti konsultatsioon on vajalik olukorras, kus esmavaliku ravi ei toimi ja on vaja otsustada edasise ravi üle. Eriarsti juurde suunamise lisasamm mõnevõrra raskendab patsientide ligipääsu evolokumabi ravile, kuigi taotleja hinnangul ei omaks see suurt mõju ravimi väljakirjutamiste arvule (kuni 8%). Esmase väljakirjutamise piirang tagab aga ravimi ratsionaalsema kasutamise, kuna evolokumab on kordades kallim kui esmavaliku hüperkolesteroleemia ravimid statiinid, millel antud piirang puudub.
- Samuti ei toeta tervisekassa dokumenteeritud ateroskleroosi nõude (kui LDL-C piirväärtus $\geq 2,0$ mmol/l) kaotamist, kuna antud muudatus pole kooskõlas ravijuhenditega.
- Tervisekassa nõustub ravi alustamise LDL-C piirväärtuse langetamisega $\geq 2,0$ mmol/l-ni (kui hinnalangusega saavutatakse vajalik ICER)

Müügiloahoidja tagasiside:

- Evolokumabi efekti KV-suremusele ei saa lühiajaliste uuringute põhjal hinnata, kuna napp jälgimisaeg ei pruugi tegelikku (statistiliselt olulist) kasu näidata.
- Mudelis kasutatud CTTC metanalüüsi pikaajalised andmed tõendavad veenvalt, et LDL-C langetamine vähendab KV-suremust ning see on rahvusvaheliselt tunnustatud ja NICE poolt aktsepteeritud eeldus.
- Ei nõustu Tervisekassa mudelis tehtud muudatusega, mille korral populatsiooni LDL-C algväärtus on 2,0 mmol/l, kuna see ei vasta TEHIKu reaalelu andmetele Eestis, mis näitavad kõrgemaid väärtusi ja toetavad alget baasstsenaariumi 2,4 mmol/l.

Tabel 5. Statiin+esetimiib või esetimiib monoterapia ravil olevate patsientide arv vastavalt LDL-C tasemele; TEHIK andmed 2024

LDL-C vahemik	Sekundaarne ennetus (I20.0, I21, I22, I63, I65, I66, I69, I70.2, Z95)		Perekondlik hüperkolesteroleemia (E78.0)		Kokku	
	Isikute arv	Osakaal	Isikute arv	Osakaal	Isikute arv	Osakaal
2-2,19	50	42%	12	40%	62	42%
2,2-2,59	69	58%	18	60%	87	58%
2-2,59 kokku	119	100%	30	100%	149	100%

- PH patsientidelt dokumenteeritud ateroskleroosi nõudmine ei ole kooskõlas 2025 ECS/EAS juhistega, kuna juhend nimetab lisaks dokumenteeritud ASKVH-ga patsientidele „patsiendid, kellel on ateroskleroosiline kardiovaskulaarhaigus (ASKVH) või muu oluline riskitegur“, sellest tulenevalt ettepanek lisada see ka rakendustingimusse.
- Tervisekassa seisukoht esmase väljakirjutamise õiguse laiendamise osas on vastuolus Ravimiameti arvamusega, kes seda toetas.
- Leiab, et tingimuste laiendamine on kulutõhus.

Inklisiraani ettepanek:

- rev kardioloogil, neuroloogil ja vaskulaarkirurgil patsientidele, kellel on olnud äge koronaarsündroom (ÄKS, sh STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia: I21, I22, I20.0), krooniline südame isheemiatõbi (I25), ajuinfarkt (I63), pretserebraal – või peajuarterite stenoos/oklusioon ilma peajuinfaktita (I65, I66), jäsemete ateroskleroos (I70.2) insuldi jääknähud (I69) või kellel on tehtud revaskulariseeriv protseduur (koronaar-, karotiid- või perifeersete arterite osas) (Z95), ning kelle LDL-C väärtus on $\geq 2,6$ mmol/l vaatamata 1–3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud.
- rev kardioloogil kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemia (E78.0) raviks dokumenteeritud ateroskleroosiga patsientidele, kui varasem ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on $\geq 2,6$ mmol/l.

Eesti Kardioloogide Seltsi tagasiside evolokumabi ja inkliisiraani osas:

- Ravijuhendites on tõendus põhine soovitus langetada teadaoleva ateroskleroosiga patsientidel LDL kolesterooli tase alla 1,4 mmol/l ja seega toetame praegu kehtiva piiri 2,6 mmol/l alandamist tegelikule eesmärgile võimalikult lähedale.
- Soodustingimuste sõnastuse kehtiva versiooni juures jäi ebaselgeks, kas soodustuse rakendumiseks peavad korraga esinema nii äge sündmus kui ka revaskulariseerimine. Parandatud sõnastuses peaks olema selgemalt väljendatud, et nii äge südameinfarkt kui ka revaskulariseerimine kinnitavad mõlemad olulise ateroskleroosi esinemist ja oleksid soodustuse näidustuseks.
- 36 kuu piirangu kaotamine aitaks paremini ravida kroonilisi patsiente ja selle kaudu hoida ära uute sündmuste teket. Toetame selle piirangu kaotamist.
- PCSK9 inhibiitorite ja inkliisiraani kasutamine ilma teadaoleva ateroskleroosita patsientidel on tänaste teadmiste põhjal madala tõendus põhiseusega, mistõttu ei peaks see olema prioriteetseks soodustingimuseks.
- Retsepti esmase väljakirjutamise piirangu säilimine aitab PCSK9 inhibiitorite ja inkliisiraani alustamist paremini kontrollida, sest kardioloogide seltsi hinnangul on meil endiselt ruumi statiini ja esetimiibi kasutuse parandamiseks ning tänases praktikas on statiini talumatus pahatihti halvasti põhjendatud ja dokumenteeritud.

Diskussioon:

Komisjon arutles evolokumabi kasutustingimuste laiendamise üle, eelkõige LDL-kolesterooli piirväärtuse langetamise, väljakirjutamise õiguse ning rakendustingimuste muutmise osas. Komisjon märkis, et aterosklerootiliste kardiovaskulaarsete haigustega patsientidel on ravijuhiste järgi LDL-kolesterooli eesmärkväärtus alla 1,4 mmol/l, mistõttu on põhjendatud kaaluda ravi alustamise piirväärtuse langetamist võrreldes praegu kehtiva tasemega. Komisjon arutles ravimi kliinilise kasu üle. Evolokumabi uuringutes on näidatud LDL-kolesterooli märkimisväärset vähenemist ning kardiovaskulaarsete sündmuste, eelkõige müokardiinfarkti ja insuldi riski vähenemist. Samas on otsene mõju kardiovaskulaarsele suremusele uuringutes olnud ebakindlam ning põhineb suuresti seosel LDL-kolesterooli languse ja kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemise vahel. Komisjon märkis, et kardiovaskulaarsete sündmuste ennetamine on oluline, arvestades, et kardiovaskulaarsete tüsistuste ravi on tervishoiusüsteemile kulukas.

Majandusliku põhjendatuse arutelu tõi komisjon esile, et kulutõhususe analüüsi tulemus sõltub oluliselt mudelis kasutatud eeldustest. Eelkõige mõjutavad tulemust patsientide LDL-kolesterooli algväärtus ning eeldused ravimi mõjust kardiovaskulaarsele suremusele. Tervisekassa analüüsis kasutati

konservatiivseid eeldusi, mille kohaselt sisenevad patsiendid mudelisse LDL-kolesterooli algväärtusega 2,0 mmol/l ning ravimi mõju kardiovaskulaarsele suremusele hinnati riskisuhtega 0,99. Taotleja analüüsis kasutati LDL-kolesterooli algväärtust 2,4 mmol/l ning ravimi mõju kardiovaskulaarsele suremusele riskisuhtega 0,86. Komisjoni hinnangul mõjutavad need eeldused oluliselt kulutõhususe tulemust, mistõttu pidas komisjon vajalikuks lähtuda analüüsis LDL- kolesterooli algväärtuse osas Eesti patsientide tegelikest andmetest ning soovitas täpsustada patsientide keskmist taset. Komisjon pidas taotleja poolt kasutatud kardioloogilise suremuse riskisuhet realistlikumaks kui tervisekassa konservatiivsemat eeldust. Kulutõhusust tuleb seejärel hinnata, arvestades ICER sihttasest 20 000 eurot/QALY.

Komisjon arutles ka ravimi kasutamise piirangute üle. Komisjoni hinnangul on põhjendatud säilitada ravimi esmase väljakirjutamise õigus eriarsti pädevuses, et tagada ravi alustamise asjakohane hindamine pärast esmavaliku ravi kasutamist. Samas leiti, et lisaks kardioloogidele võiks kaaluda esmase väljakirjutamise õiguse laiendamist ka sisearstidele, kes ravivad samuti aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega patsiente. Perekondliku hüperkolesteroleemia korral pidas komisjon põhjendatuks säilitada ravi alustamise õigus kardioloogidele, kuna haiguse diagnoosimine eeldab sageli geneetilist diagnostikat ning erialaspetsiifilist käsitlust. Arvestades, et tegemist on väikese patsientide rühmaga, ei peetud põhjendatuks väljakirjutamise õiguse laiendamist teistele erialadele. Samuti leiti, et praegu kehtiv tingimus, et ravi saab alustada ainult kui kardiovaskulaarsest sündmusest (ÄKS, STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia, isheemilise insuldi või revaskulariseerimise järgselt) on möödunud vähem kui 36 kuud, ei ole kroonilise haiguse käsitluses põhjendatud.

Lisaks arutas komisjon inkliisiraani rakendustingimusi. Komisjon märkis, et evolokumabi ja inkliisiraani kasutustingimused peaksid olema omavahel kooskõlas, kuid enne võimalike muudatuste tegemist on vajalik täpsustada ravimi hinnataset ja kulutõhusust. Komisjoni hinnangul on põhjendatud säilitada ravimi kasutamisel mahupiirang. Samas märgiti, et evolokumabi ja sarnase toimemehhanismiga ravimite puhul võiks kaaluda ühtset mahupiirangut, mis lihtsustaks ravimi kasutamise ja eelarvemõju haldamist.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel evolokumabi kasutustingimuste laiendamise taotluse üle otsustamine edasi lükata kuni majandusanalüüsi täpsustamiseni, kasutades Eesti patsientide tegelikel andmetel põhinevat LDL-kolesterooli algväärtust ning hinnates seejärel ravimi kulutõhusust, lähtudes ICER sihttasemest 20 000 eurot/QALY.

2. OSIMERTINIIB (TAGRISSO NR 1)

Taotlus: 100% soodusmääraga, monoterapiana lokaalselt levinud (III staadium) mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R) ning kelle haigus ei ole progresseerunud plaatinapõhise keemiaravi ja kiiritusravi ajal või järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid nii maailmas kui ka Euroopa Liidus, moodustades ligikaudu 12% kõigist vähijuhtudest ning olles peamine vähisurmade põhjus. Kopsuvähi võib histoloogilise vormi alusel jagada kahte rühma: mitteväikerakuline (non-small cell lung cancer,

NSCLC) ja väikerakuline kopsuvähk (small-cell lung cancer, SCLC). NSCLC hõlmab umbes 85% kõigist kopsuvähkidest.

EGFR mutatsioonid esinevad europiidsetel NSCLC patsientidel ligikaudu 10–15% juhtudest, sagedamini naistel ja mittesuitsetajatel ning peamiselt adenokartsinoomi puhul. Kliiniliselt olulised ning sihtmärkravi suhtes tundlikud on eelkõige 19. eksoni deletsioon (48,9% kõikidest EGFR mutatsioonidest) ja 21. eksoni L858R mutatsioon.

Eestis võiks olla aastas kuni 15 mitteresekteeritava III staadiumi EGFR-mutatsiooniga NSCLC patsienti, kes vajaks sihtmärgistatud ravi pärast kemo-radioterapiat (CRT-d).

Alternatiivne ravi:

- 265R kaudu - durvalumabi monoravi täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 \geq 1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist CRT-d progresseerunud.
- puuduvad Tervisekassa poolt soodustatud ravivõimalused patsientidele, kellele durvalumab ei ole näidustatud (PD-L1 < 1%) või ei sobi (EGFR mutatsiooniga patsiendid)
- osimertiniibil alternatiivid puuduvad

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (LAURA) hinnati osimertiniibi (TAGRISSO) efektiivsust ja ohutust EGFR mutatsioon-positiivse lokaalselt levinud mitteresekteeritava NSCLC-ga patsientide ravis, kelle haigus ei olnud progresseerunud definitiivse platinapõhise keemiaravi ja kiiritusravi ajal või järgselt. Uuringusse randomiseeriti 216 järgmistele kriteeriumitele vastanud patsienti: edukalt lõpetatud CRT, kinnitatud EGFR mutatsioon, mitte-progresseerumine CRT järgselt ja hea üldseisund (ECOG 0–1).

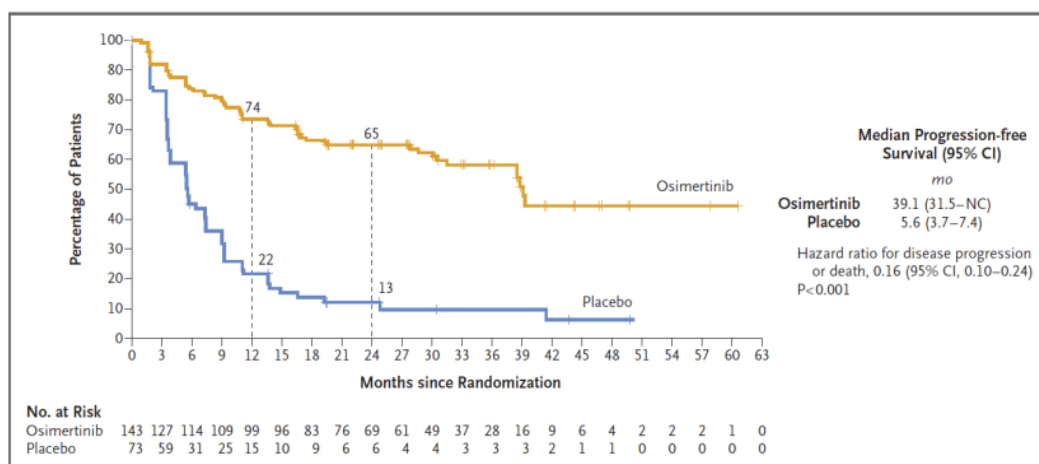
Patsiendid randomiseeriti (2 : 1) saama kas osimertiniibi (TAGRISSO) 80 mg suukaudselt üks kord ööpäevas (n = 143) või platseebot (n = 73). Uuringus osalejate vanuse mediaan oli 63 aastat (vanus \geq 75 aastat 13%, naissugu 61%, asiaate 82%, europiidse rassi esindajaid 14%, eluaegseid mittesuitsetajaid 79%). Ravieelne WHO sooritusvõime oli 0 (51%) või 1 (49%); 35%-l patsientidest oli IIIA staadiumi, 49%-l IIIB staadiumi ja 16%-l IIIC staadiumi NSCLC. EGFRi mutatsiooni staatuse osas esinesid 54%-l 19. eksoni deletsioonid ja 45%-l 21. eksoni L858R mutatsioonid.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba periood (PFS), teised tulemusnäitajad olid– üldine elulemus (OS), elulemus ilma kesknärvisüsteemi metastaastideta, ravivastuse määr, ravivastuse kestus, tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL) ja ohutus.

Analüüsi esmane tulemusnäitaja oli mediaanne PFS tulemusega 39,1 kuud osimertiniibi rühmas võrreldes 5,6 kuuga platseeborühmas (HR 0,16; 95% UV 0,10–0,24; p<0,001). Ühe aasta PFS määr oli 74% osimertiniibi ja 22% platseebo rühmas. PFS-i Kalpan-Meieri kõverad on toodud joonisel 1.

Üldise elulemuse (OS) tulemused olid vaheanalüüsi hetkel ebaküpsed (HR 0,81; 95% UV 0,42–1,56; p=0,530). OS-i vaheanalüüsi ajal (andmete kogumise kuupäev: 5. jaanuar 2024) statistilist olulisust ei saavutatud. Kuigi 36 kuu elulemus oli osimertiniibi grupis kõrgem kui platseebogrupis - vastavalt 84% (95% UV 75- 89) vs 74% (95% UV 57-85), ei olnud see erinevus statistiliselt oluline.

Joonis. 1 PFS-i Kaplani-Meieri kõverad uuringus LAURA



Kõrvaltoimeid esines 98%-l ravigrupi uuritavatest ja 88%-l platseebogrupi uuritavatest. Sagedasemad AE-d oli kiirituspneumoniit (48%-l ravi- ja 38%-l platseebogrupis), kõhulahtisus (36%-l ravi- ja 14%-l platseebogrupis) ja nahalööve (24%-l ravi- ja 14%-l platseebogrupis). Surmaga lõppevaid AE-sid oli 3-1 uuritaval ravigrupis (pneumoniit, kopsupõletik ja autoõnnetus) ja 2-1 uuritaval platseebogrupis (südamelihase infarkt ja aordi aneurüsmi ruptuur).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on Tervisekassale esitanud pool-Markovi mudeli, mis põhineb uuringu LAURA andmetel ning mis sisaldab kolme tervisestaadiumit: progressioonivaba periood (PF), progresseerunud haigus (PD) ja surm. Mudeli ajahorisondiks on 38,6 aastat. Mudelis rakendatakse pooltsükli korrektsiooni ning ühe tsükli pikkuseks on 30 päeva. Mudeli kulud ja tervisetulemused on diskonteeritud 3,5% määraga. Interventsioonravi mudelis on osimertiniib annuses 80mg 1 kord päevas, võrdlusraviks on platseebo. Teostatud analüüs näitas, et osimertiniibi ravi pakub patsiendile 1,78 täiendavat eluaastat (LY) ja 1,61 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes platseeboga, andes ICERi tulemuseks 122 622 eurot QALY kohta. Ühepoolse tundlikkusanalüüsi (OWSA) ICER/QALY tulemused varieerusid vahemikus 98 346 € kuni 190 194 €. Suurimat mõju ICER/QALY tulemusele omavad PD ja PF tervisestaadiumite kasulikkuse väärtused ning ravimi hind.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. Patsiendid sisenevad mudelisse 61,4 aasta vanuselt. Mudelis kasutatav ajahorisont on eluaegne ehk 38,6 aastat. Statistikaameti andmete alusel oli 2023. aastal Eesti elanikkonna keskmine oodatav eluiga 79 aastat. Seda arvesse võttes oleks realistlikum kasutada mudelis madalamat ajahorisonti. Tervisekassa teostas kordusanalüüsid erinevate ajahorisontidega (15-30 aastat). 15. aastase ajahorisondiga võideti osimertiniibi raviga 1,46 QALY-t võrreldes platseeboga ning ICER/QALY väärtuseks saadi 129 330 eurot. Mudeli ajahorisondi tundlikkus on üpris madal: 15 a vs 38,6 a muudab ICER-it ca. +6% ja QALYsid ca. -9%.
2. LAURA uuringu OS andmed on ebaküpsed, mistõttu põhineb mudeli OS tuletatud komponentidel. Mudelis hinnatakse OS-i kombineerides progressioonieelset ja -järgset suremust (PFS-TTP ja PPS). OS-i otsene tõendus uuringus LAURA on analüüsi hetkel 20% küpsusega ning näitab statistiliselt mitteolulist trendi (HR 0,81; 95% UV 0,42–1,56), mistõttu

OS-i pikaajaline kasu on saadud ekstrapolatsioonist. Tulenevalt eelnevast jääb osimertiniibi OS kasu ulatus ebakindlaks.

3. Taotleja mudelis on arvesse võetud üksnes 3. või kõrgema raskusastmega kõrvaltoimeid ning nende mõju on käsitletud ühekordse lühiajalise (u 5–15 päeva) elukvaliteedi vähenemisena esimeses tsüklis. Selline lähenemine ei kajasta püsivaid 1.–2. astme sümptomeid (nt kõhulahtisus, nahamuutused, väsimus) üle kogu ravi kestuse. Osimertiniibi tegelik kõrvaltoimete profiil on valdavalt 1.–2. astme kõrvaltoimed, mis on pigem püsiva iseloomuga. Antud kõrvaltoimed tekitavad väikest, kuid kumulatiivset kulu ja elukvaliteedi langust kogu ravi vältel, mistõttu võib olla ühekordne kasulikkusväärtuste langus tegelikkusele mittevastav ning osimertiniibi kasu ülehindav. Antud piirangu tõid välja ka Suurbritannia eksperdid.
4. Taotleja kasutab progressioonivabas seisundis kasulikkust 0,88 ja progresseerunud seisundis 0,80, mis võivad keemia- ja kiiritusravi järgses populatsioonis olla liiga optimistlikud. Mudel eeldab, et need väärtused on ajas püsivad ja ravist sõltumatud. Tervisekassa hinnangul võivad kasutatud kasulikkuse väärtused üle hinnata QALY tulemust ja kallutada seda osimertiniibi kasuks. Tervisekassa asendas taotleja kasulikkused (progressioonivaba 0,88; progresseerunud 0,80) konservatiivsemate väärtustega 0,82/ 0,72. Tulemuseks QALY 1,55 (vs 1,61 baasstenaariumis) ja ICER 127 463 € (vs 122 622 € baasstenaariumis). Kuna ravimi kulu ei muutunud, tulenes ICERi tõus võidetud QALY-de langusest, mis viitab, et kulutõhususe mudel on mõõdukalt tundlik kasulikkuse eelduste suhtes. Arvestades, et mudel ei kajasta püsivaid kergeid kõrvaltoimeid ravi vältel, võib tegelik võidetud QALY-de hulk olla veelgi madalam.

Tabel 1. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused

stsenaarium/ajahorisont	QALY	ICER/QALY
15 aastat	1,46	129 330 €
20 aastat	1,57	123 715 €
30 aastat	1,61	122 511 €
Konservatiivsemad kasulikkuse väärtused (0,82/0,72) - 30 aastat	1,55	127 463 €
Konservatiivsemad kasulikkuse väärtused (0,82/0,72) - 20 aastat	1,51	128 472 €
Konservatiivsemad kasulikkuse väärtused (0,82/0,72) - 15 aastat	1,41	133 861 €

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja leiab, et Eestis võiks olla aastas kuni 15 mitteresekteeritava III staadiumi EGFR-mutatsiooniga NSCLC patsienti, kes vajaks sihtmärgistatud ravi pärast kemo-radioterapiat (CRT-d). Taotleja prognoosib osimertiniibile 80% turuosa (12 patsienti). LAURA uuringus oli osimertiniibi monoravi kestuse mediaan 23,7 kuud.

Tabel 2. Taotleja jaemüüginahaprognosis

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv			
1. aasta	15	15	15
2. aasta	0	15	15
Osimertiniibi turuosa	80%	80%	80%
Osimertiniibravi saavate patsientide arv	12	24	24
Osimertiniib 80 mg N30 pakendite arv ühe patsiendi kohta aastas	12	12	12
Jaemüügi prognoos			

Müügiloahoidja tagasiside:

- Ajahorisont – taotleja leiab, et 15-aastane ajahorisont on liiga konservatiivne. Mudelisse sisenevad patsiendid keskmiselt 61,4-aastaselt ning see ei kata kogu oodatavat eluperioodi. Arvestades, et 79 aastat on keskmine, mitte maksimaalne eluiga, peab taotleja 30-aastast ajahorisonti realistlikumaks.
- Kõrvaltoimed–1.–2. astme kõrvaltoimed on enamasti kerged, neid ravitakse sümptomaatiliselt ning need ei põhjusta Tervisekassale lisakulu ega püsivat elukvaliteedi langust, kuna vajadusel kohandatakse ravi. Samuti peetakse põhjendatuks käsitleda ≥ 3 . astme kõrvaltoimeid mudelis ühekordse lühiajalise elukvaliteedi vähenemisena, sest kliinilises praktikas viivad need tavaliselt annuse vähendamise või ravi katkestamiseni ega kumuleeru pikaajaliselt.
- Kasulikkuse määrad – taotleja nõustub, et varasemad kasulikkuse määrad võivad olla ülehinnatud ja on nõus mudelis kasutama järgmiseid kasulikkuse määrasid: progressioonivaba seisund 0,83 ja progresseerunud seisund 0,73.
- Patsientide arv - Taotleja hinnangul oli esialgne prognoos (12 patsienti aastas) ülehinnatud ning realistlik Tagrisso kasutus LAURA näidustusel on umbes 4–5 patsienti, maksimaalselt kuni 8 patsienti aastas.

Taotleja leiab, et võttes arvesse eelnevat annab TAGRISSO ravi LAURA näidustusel 1,56 lisanduvat QALY-t ning ICER-iks kujuneb 125 964 €/QALY (30-aastase ajahorisondi ja kasulikkuse määrade 0,83/0,73 korral).

Diskussioon:

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja kliinilise efektiivsuse üle. Komisjon märkis, et lokaalselt levinud mitteresekteeritava EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud pärast keemiaravi ja kiiritusravi, puuduvad praegu Tervisekassa poolt hüvitatavad sihtravi võimalused ning seetõttu on selles patsientide rühmas ravivajadus olemas.

Ravimi kliinilise efektiivsuse osas leiti, et osimertiniib pikendab märkimisväärselt progressioonivaba perioodi. Uuringus LAURA oli progressioonivaba periood osimertiniibi rühmas 39,1 kuud võrreldes 5,6 kuuga platseeborühmas ning ka ühe aasta progressioonivaba perioodi määr oli oluliselt kõrgem. Samas märkis komisjon, et üldise elulemuse andmed on veel ebaküpsed ning statistiliselt olulist erinevust ei ole seni näidatud.

Komisjon arutles ka selle üle, et vaatamata haiguse progresseerumisele võivad patsiendid saada edasistes raviridades täiendavat ravi, mistõttu ei pruugi progressioonivaba perioodi erinevus täielikult kajastuda üldises elulemuses.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja analüüsi kohaselt saavutati osimertiniibi kasutamisel ligikaudu 1,56 täiendavat QALY-t ning ICER ligikaudu 126 000 eurot QALY kohta. Komisjon arutles mudelis kasutatud ajahorisondi, kasulikkuse väärtuste ning kõrvaltoimete käsitlemise üle. Komisjon pidas

põhjendatuks taotleja poolt kasutatud 30-aastast ajahorisonti, arvestades patsientide suhteliselt pikka eeldatavat elulemust. Lisaks nõustus komisjon kasutama konservatiivsemaid kasulikkuse väärtusi. Kõrvaltoimete osas nõustus komisjon taotlejaga, et 1.–2. astme kõrvaltoimed on enamasti kerged ning mudelis käsitletakse ≥ 3 . astme kõrvaltoimeid ühekordse elukvaliteedi vähenemisena.

Komisjon märkis, et kuigi osimertiniib pikendab märkimisväärselt progressioonivaba perioodi (39,1 kuud vs 5,6 kuud platseeboga), jääb ravimi kogukasuks hinnatud QALY-de hulk suhteliselt tagasihoidlikuks. Komisjoni hinnangul võib see olla seotud asjaoluga, et vaatamata haiguse progresseerumisele saavad patsiendid edasistes raviridades täiendavat ravi ning elavad haigusega suhteliselt kaua. Uuringu LAURA andmetel oli kolme aasta elulemus osimertiniibi rühmas 84% ning üldelulemuse (OS) mediaan uuringu analüüsi hetkel veel saavutamata.

Komisjon märkis, et arvestades patsientide suhteliselt pikka eeldatavat elulemust selles haigusstaadiumis tuleb kulutõhususe hindamisel lähtuda tavapärasest piirmäärast 20 000 eurot QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel osimertiniibi hüvitamise taotluse lokaalselt levinud mitteresekteeritava EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud pärast keemiaravi ja kiiritusravi, rahuldada tingimusel, et saavutatakse ICER sihttase 20 000 eurot QALY kohta, arvestades komisjoni poolt aktsepteeritud mudeli eeldusi.

3. OSIMERTINIIB (TAGRISSO NR 2)

Taotlus: 100% soodusmääraga, kombinatsioonis pemetrekseedi ja platiinapõhise keemiaraviga lokaalselt levinud või metastaatilise mitte - väikerakk kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid.

Ravim on juba rahastatud *monoteraapiana lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid.*

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 23.01.2025

Diskussioon – osimertiniib 23.01.2025

Komisjoni arutelu:

Komisjon ootab taotlejalt selgitust patsientide prognoosile ning soovib selle vajadusel üle hinnata. Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kombinatsioonravi hüvitamisega kaasneb eelarvele lisakulu tulenevalt ravi pikemisest ning keemiaravi lisandumisest. Taotleja hinnangul saabub eelarvele lisakulu alles alates 2027. aastast, kuid komisjoni hinnangul võib lisakulu tekkida ka varem, juhul kui praegu ravil olevad patsiendid lülitatakse uuele skeemile. Kulutõhususe analüüsi ei ole taotlusega esitatud mistõttu ei ole järeldusi ravist saadava täpse kasu ulatuse ja kuluefektiivsuse kohta võimalik teha. Eelnevat arvesse võttes soovib komisjon müügiloa hoidjal esitada kulutõhususe analüüs ning selle laekumisel arutada taotluse üle uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline): *Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi.*

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on üks sagedasemaid pahaloomulisi kasvajaid nii maailmas kui ka Euroopa Liidus, moodustades ligikaudu 12% kõigist vähijuhtudest ning olles peamine vähisurmade põhjus. Kopsuvähi võib histoloogilise vormi alusel jagada kahte rühma: mitteväikerakuline (NSCLC) ja väikerakuline kopsuvähk (SCLC). NSCLC hõlmab umbes 85% kõigist kopsuvähkidest.

EGFR mutatsioonid esinevad europiidsetel NSCLC patsientidel ligikaudu 10–15% juhtudest, sagedamini naistel ja mittesuitsetajatel ning peamiselt adenokartsinoomi puhul.

NSCLC-ga patsientidel, kellel diagnoositakse haigus III staadiumis, on 5 aasta elulemuse määr väga madal (5–15%), ning IV staadiumis (kaugmetastaasid) haiguse korral umbes 1%.

2025. aastal sai osimertiniibi monoravi Tervisekassa statistika alusel 75 patsienti ca 3,69 mln euro eest, eeldades, et spetsialistide hinnangul kasutatakse kombinatsioonravi ligikaudu 30% patsientidest, võiks kombinatsioonravi vajadus olla ca 22 patsiendil.

Alternatiivne ravi:

- tervishoiuteenuse 265R kaudu esimese ja teise põlvkonna EGFR türosiinkinaasi inhibiitorid (TKI-d) gefitiniib, erlotiniib ja afatiniib
- Osimertiniibi monoterapia (kolmanda põlvkonna TKI)
- Täiendavalt on patsientidele hüvitatavad ravivõimalused järgnevatel raviridades.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Osimertiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga võrreldes osimertiniibi monoterapiaga on uuritud III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga uuringus FLAURA2. Uuringusse kaasati 557 täiskasvanud patsienti, ECOG staatusena 0 või 1, kellel oli lokaalselt edasi arenenud või metastaatiline NSCLC ja kes ei olnud varem saanud süsteemset ravi metastaatilise haiguse raviks. NSCLC oli patoloogiliselt kinnitatud koos EGFR mutatsiooniga (ekson 19 deletsioon või ekson 21 asendusmutatsioon L858R). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama osimertiniibi monoterapiaga (n=278) või kombinatsioonis keemiaraviga (n=279). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said osimertiniibi (80mg 1x päevas) ja intravenooset pemetrekseedi (500mg ruutmeetri kehapindala kohta) + tsiplatiini (75mg ruutmeetri kehapindala kohta) või karboplatiini, mida manustati intravenoosselt 1. päeval iga 21-päevase tsükli jooksul, kokku 4 tsükli. Sellele järgnes säilitusravi osimertiniibiga (80mg 1x päevas) ja pemetrekseediga (500mg ruutmeetri kehapindala kohta) iga 3 nädala järel.

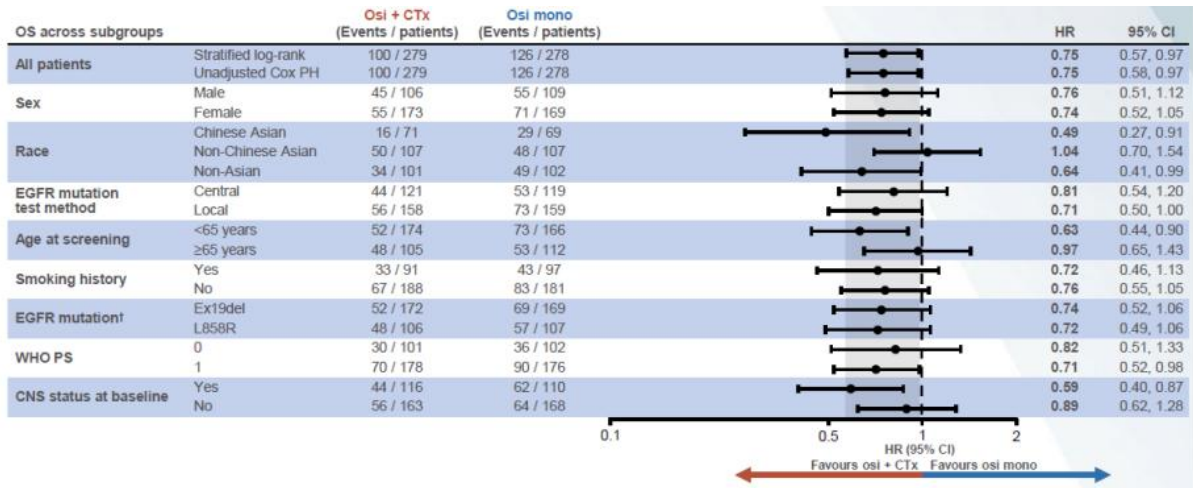
Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni objektiivse haiguse progressioonini või surmani. Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastus, ravivastuse kestus, haiguse kontroll, ravivastuse sügavus ja teine progressioonivaba periood (PFS2). Lisaks hinnati ravimi ohutust - kesknärvisüsteemile (KNS) mõjuvat efektiivsust ja ohutust.

Esimese vaheanalüüsi tulemusel (*data cutoff* 3. aprill 2023) oli keskmine ravi kestus 22,3 kuud osimertiniib-keemiaravi grupis ning 19,3 kuud osimertiniibi grupis. Uurija hinnatud haiguse progressioon või surm esines 120 patsiendil (43%) osimertiniib + keemiaravi grupis ja 166 patsiendil (60%) osimertiniibi grupis. Kombinatsioonravi rühmas esines statistiliselt oluline progressioonivaba perioodi (PFS) paranemine võrreldes monoterapiarühmaga: PFS mediaan 25,5 kuud vs 16,7 kuud (HR 0,62, 95% UV: 0,49-0,79, p<0,001). 24. kuul oli kombinatsioonravi rühmas elus 57% patsientidest ning monoterapiarühmas 41% patsientidest (joonis 1).

Teise vaheanalüüsi andmetel (*data cutoff* 8. jaanuar 2024) oli mediaan jälgimisperiood kombinatsioonravi rühmas 31,7 kuud ja osimertiniib monoterapia rühmas 30,5 kuud. Kombinatsioonravi rühmas ei olnud mediaan OS-i veel saavutatud, kuid osimertiniibi monoterapia rühmas oli see 36,7 kuud (HR 0,75; 95% UV: 0,57-0,97; p=0,028).

Teise vaheanalüüsi tulemused näitavad, et CNS metastaasidega patsientidel on kombinatsiooniravi rühmas OS tulemused paremad kui monoterapia rühmas (joonis 2).

Joonis 1. Üldelulemuse (OS) alarühmade analüüs (teine vaheanalüüs)



FLAURA2 uuringu lõplikud OS tulemused esitati 2025. aastal ülemaailmsel kopsuvähi konverentsil (WCLC - *World Conference on Lung Cancer* 2025). Lõppanalüüs näitas, et mediaanne OS oli 47,5 kuud osimertiniibi ja keemiaravi kombinatsioonrühmas ning 37,6 kuud osimertiniibi monoterapia rühmas (HR 0,77; 95% UV 0,61–0,96; p = 0,02). Seda tulemust ei saa lugeda statistiliselt oluliseks, sest teise vaheanalüüsi jaoks oli eeldefineeritud olulisuse väärtus $\leq 0,000001$.

3. või kõrgema astme kõrvaltoimetest teatati 64% kombinatsioonravi rühmas vs 27% osimertiniibi monoterapia rühmas. Osimertiniibi ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid teatati 11% kombinatsioonravi rühmas vs 6% monoterapia rühmas. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kombinatsioonravi puhul on lööve (49%), kõhulahtisus (43%), söögiisu vähenemine (31%), stomatiit (31%), paronühhia (27%) ning kuiv nahk (27%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale FLAURA2 3. faasi uuringu ITT populatsioonil (kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud, kelle kasvajatel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R)) põhineva jaotatud elulemusmudeli, mis sisaldab kolme tervisestaadiumit: progressioonivaba (PF), progresseerunud (PD) ja surm. Analüüsi interventsiooniravi on osimertiniib kombinatsioonis keemiaraviga. Osimertiniibi manustatakse suukaudselt annuses 80 mg 1x päevas. Lisaks manustatakse keemiaravi: pemetrekseed annuses 500 mg/m² pluss kas tsisplatiin 75 mg/m² või karboplatiin (AUC 5 mg/ml/min) iga 3 nädala järel.

Osimertiniibi ja pemetrekseedi ravi kestab kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Platinapõhist keemiaravi manustatakse kokku neli tsükli 21-päevaste tsüklite esimesel päeval. Võrdlusraviks on osimertiniibi monoravi, mis on Tervisekassa poolt kompenseeritud.

Analüüsi ajahorisondiks on 20 aastat. Mudelis rakendatakse pooltsükli korrigeerimise ning tsükli pikkus on 30 päeva. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt ning kulud ja tervisetulemid diskonteeritakse 3,5% määraga.

Teostatud analüüsi tulemused näitasid, et osimertiniib + keemiaraviga saavutatakse 0,49 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,425 täiendavat kvaliteedile-kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes osimertiniib monoraviga, andes ICER tulemuseks 23 055 eurot QALY kohta. Ühepoolse tundlikkusanalüüsi põhjal varieerus mudeli ICER/QALY vahemikus 18 386 eurot kuni 30 903 eurot. Lisaks olid esitatud stsenaariumanalüüsid, milles ICER/QALY oli vahemikus 11 733 € - 32 849 €.

Tervisekassa korrigeeris mudelis osimertiniibi kombinatsioonravi korral kasutatavate keemiaravimite hindu (TTL 01.01.26) ja manustamiskulusid ning rakendas konfidentsiaalset hinnakokkuleppe hinda mudelisse kaasatud järgneva rea ravimitele. Muudatuste sisseviimisel sai Tervisekassa analüüsi tulemuseks, et osimertiniib + keemiaraviga saavutatakse 0,425 täiendavat QALY võrreldes osimertiniib monoraviga ning ICER on 26 618 eurot QALY kohta.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. Patsiendid sisenevad mudelisse 60,8 aastasel, mis on FLAURA2 uuringus osalenud patsientide keskmine vanus (61 aastat). Tõenäoliselt on antud vanus madalam kui Eesti metastaatilise mitte - väikerakk kopsuvähi patsientide vanus kliinilises praktikas. Eesti vähi epidemioloogiliste andmete põhjal diagnoositakse kopsuvähk sagedamini 65–70-aastastel ja vanematel patsientidel. Noorem patsientide populatsioon võib olla seotud parema üldise prognoosi ja suurema ravitaluvusega, mistõttu võib FLAURA2 uuringust tuletatud keskmine raviefekt olla reaalses Eesti kliinilises praktikas mõnevõrra ülehinnatud. EGFR-mutatsiooniga patsientidel võib vanus küll olla mõnevõrra madalam kui kogu NSCLC populatsiooni patsientidel, kuid siiski on mudelisse sisenemise vanus ebakindel. Sarnase ebakindluse tõi välja ka NICE oma hinnangus, leides, et sobivam mudelisse sisenemise vanus oleks 65,6 aastat. Antud muudatus mõjutab ICERi väärtust minimaalselt: osimertiniibi kombinatsioonraviga võideti 0,424 QALY ja ICER/QALY 26 662.
2. Üldise elulemuse (OS) ekstrapolatsioon põhineb FLAURA2 uuringu suhteliselt ebaküpsel OS-andmestikul, mistõttu pikaajaline elulemus 10–20 aasta perspektiivis sõltub oluliselt valitud ekstrapoleerimise funktsioonist. Baasanalüüsis on kasutatud paindlikku *2-knot spline'i normal-skaalat* mõlemas raviharus. NICE hinnangus leiti, et monoravi puhul sobis statistiliselt ja kliiniliselt paremini *1-knot spline* funktsioon, samas kui kombinatsioonravi puhul peeti *2-knot spline'i* põhjendatuks erineva toimemehhanismi tõttu (keemiaravi komponendid). NICE'i komitee eelistas otsustamisel just antud konservatiivsemat lähenemist, kuna see vähendas ebakindlust OS-kõvera ekstrapoleerimise osas. Taotleja on esitanud analüüsis stsenaariumi, kus mõlemas raviharus kasutatakse *1-knot spline'i*, kuid antud lähenemine ei kajasta täielikult raviharude erinevat toimemehhanismi. Tulenevalt eelnevast oleks Eesti kontekstis konservatiivsema tulemuse jaoks asjakohane eelistada stsenaariumi, kus monoravi OS ekstrapoleeritakse *1-knot* ja kombinatsioonravi *2-knot spline'iga*: antud muudatuse rakendamisel võideti osimertiniibi kombinatsioonraviga 0,345 QALY võrreldes monoraviga ja ICER /QALY on 31 572 eurot.
3. Taotleja mudelis on rakendatud suhtelise annuse intensiivsuse (RDI- *relative dose intensity*) eeldusi nii osimertiniibile kui pemetrekseedile (90,0%), sealhulgas erinevaid RDI väärtusi osimertiniibi mono (97,7%) ja kombinatsioonravi (94,6%) puhul. Tundlikkusanalüüs näitab, et ravimikulud on ICERi üks olulisemaid mõjutajaid, mistõttu RDI eeldustel on märkimisväärne mõju kulutõhususe tulemusele. Kuna RDI väärtused põhinevad eeldustel ning nende kliiniline

põhjendatus ei ole üheselt tõendatud, lisavad need eeldused ICERile täiendavat ebakindlust. Rakendades kõigi ravimite puhul 100% RDI on tulemuseks: 0,345 QALY võrreldes osimertiniibi monoraviga ning ICER/QALY tulemuseks 43 408 eurot.

4. Mudelis kasutatud progressioonivaba staadiumi kasulikkusväärtus (0,810) on kõrge ning ületab samaealise üldpopulatsiooni keskmist kasulikkust. Samamoodi leidis NICE, et kasutatud progressioonivaba kasulikkusväärtus on kõrge ning eelistati madalamat, varasemates hindamistes aktsepteeritud väärtust (0,794). Lisaks viitab suur erinevus progressioonivaba ja progresseerunud haiguse kasulikkusväärtuste vahel (0,810 vs 0,640), et elukvaliteedi muutus haiguse progresseerumisel võib olla üle hinnatud. Rakendades NICE hinnangus kasutatud kasulikkusväärtusi (PF 0,749 ja PD korral 0,678) võidetakse mudelis kombinatsioonraviga 0,294 QALY võrreldes osimertiniibi monoraviga ning ICER/QALY tulemuseks on 51 048 eurot.

Tabel 1. Tervisekassa stsenaariumid:

Stsenaarium	Stsenaariumi kirjeldus	võidetud QALY-de arv	kulutõhusus (ICER/QALY)
0	taotleja baasstsenaarium, kuid ajakohastatud hinnad (01.01.26 seisuga), lisaks rakendatud konfidentsiaalset hinnakokkuleppe hinda järgneva rea ravimitele.	0,425	26 618 €
1	Kõrgem mudelisse sisenemise vanus (65,6 a.)	0,424	26 662 €
2	OS ekstrapoleerimine (monoravi grupis 1-knot spline'i funktsioon, kombinatsioonravi grupis 2-knot spline)	0,345	31 572 €
3	OS ekstrapoleerimine + 100% RDI	0,345	43 408 €
4	Tervisekasu väärtused (PF 0,749 ja PD 0,678) + OS ekstrapoleerimine+100% RDI	0,294	51 048 €
5	15-aastane ajahorisont + stsenaarium 4	0,292	51 412 €
6	OS ekstrapoleerimine + tervisekasu väärtused (PF 0,749 ja PD 0,678) + RDI tootja esialgne (pemetrekseed 90,0%, osimertiniibi mono 97,7% ja kombinatsioonravi 94,6%).	0,294	37 129 €

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on avaldatud andmetele ja eriala ekspertide tagasisidele tuginedes ümber hinnanud eeldatava patsientide arvu (esialgne hinnang 10 patsienti), kellele osimertiniibi ja keemiaravi kombinatsioon oleks sobilik esmase ravi valik. Spetsialistide hinnangul osimertiniibi ja keemiaravi kombinatsioon ei sobi potentsiaalsete kõrvaltoimete tõttu hapramatele, eakamatele ja kaasuvate haigustega patsientidele. Arvestades osimertiniibi 80%-lise turuosaga ja sellega, et kombinatsioonravi on väga raskesti talutav, kasutatakse spetsialistide hinnangul osimertiniibi EGFRm patsientidel kuni 30%-il juhtudel kombinatsioonravis. Lähtuvalt spetsialistide arvamusest leiab taotleja, et eeldatav kombinatsioonravi vajadus on kuni 20 ravi alustavat patsienti aastas.

2025. aastal sai osimertiniibi monoravi Tervisekassa statistika alusel 75 patsienti ca 3,69 mln euro eest, eeldades, et spetsialistide hinnangul kasutatakse kombinatsioonravi ligikaudu 30% patsientidest, võiks kombinatsioonravi vajadus olla ca 22 patsiendil.

Osimertiniibi monoravi korral on taotleja arvestanud FLAURA uuringu ravi kestvuse mediaaniga 16,2 kuud. FLAURA2 uuringu andmetel on osimertiniibi monoravi kestvuse mediaan 19,3 kuud ning kombinatsiooniravi puhul on ravi kestvuse mediaan 22,3 kuud, ehk ravi pikeneb kombinatsiooniravi korral 3 – 6,1 kuud. Kombinatsioonravi saavate patsientide kohta lisandub 3 – 6,1 täiendava pakendi

kulu, mis 20 patsiendi korral on ■■■ – ■■■ eurot, millele lisandub keemiaravi maksumus (olenevalt kasutatavast keemiaravi kombinatsioonist ca ■■■ eurot).

Müügiloahoidja tagasiside:

- RDI väärtused - Taotleja hinnangul ei ole RDI 100% kliiniliselt realistlik, kuna kõrvaltoimed põhjustavad annuse vähendamisi ja ravi katkestamisi. FLAURA2 andmetel oli osimertiniibi keskmine RDI kombinatsioonravis 95% ja monoravis 98%, mistõttu leiab taotleja, et põhjendatud on kasutada mudelis varasemaid RDI väärtusi (pemetrekseed 90,0%, osimertiniibi monoravi 97,7% ja kombinatsioonravi 94,6%).
- Ajahorisondi valik - Taotleja leiab, et 15-aastane ajahorisont on liiga konservatiivne, kuna see viib tulemused maksimaalselt Eesti keskmise elueani (79 eluaastat), samas kui osa patsiente elab sellest kauem. Seetõttu peab taotleja realistlikumaks kasutada 20-aastast ajahorisonti, mis on paremini kooskõlas oodatava elueaga.
- Ravikulud – Taotleja toob välja, et kombinatsioonravi lisakulu eelarvele tekiks peamiselt alates kolmandast raviaastast (2028), kuna osimertiniibi kombinatsioonravi kestus pikeneb võrreldes monoraviga mediaanselt 6,1 kuu võrra. Tagrisso kättesaadavuse algusega 1.07.2026 ei avaldu pikemast ravikestusest tulenev kulu esimesel kahel kalendriaastal, mil lisandub peamiselt keemiaravi komponentide kulu. Maksimaalselt alustab ravi 20 patsienti aastas (2026. aastal hinnanguliselt 10 patsienti), mille põhjal kujuneb alates kolmandast aastast lisakuluks ligikaudu 61 pakki ehk umbes ■■■ eurot.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjoni hinnangul annab osimertiniibi kombinatsioonravi võrreldes monoterapiaga patsientidele täiendavat kliinilist kasu, mis väljendub eelkõige progressioonivaba perioodi pikenedes ning võimalikus üldelulemuse paranemises. Samas märkis komisjon, et kliiniline lisakas on mõõdukas.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon märkis, et kombinatsioonravi pikendab ravi kestust ning lisab raviskeemi keemiaravi komponendi, mistõttu suureneb ravi kogukulu. Taotleja analüüsi kohaselt saavutatakse kombinatsioonraviga ligikaudu 0,4 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat võrreldes osimertiniibi monoterapiaga.

Komisjon arutles mudelis kasutatud eelduste üle ning leidis, et kõige realistlikumaks võib pidada Tervisekassa analüüsis esitatud stsenaariumi, milles kasutatakse 20-aastast ajahorisonti ning korrigeeritud üldelulemuse ekstrapoleerimist ja kasulikkusväärtusi. Antud stsenaariumi korral kujunes ICER väärtuseks ligikaudu 37 000 eurot QALY kohta, mis ületab komisjoni hinnangul põhjendatuks peetavat kulutõhususe sihttasest 20 000 eurot QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel osimertiniibi hüvitamise taotluse kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga lokaalselt levinud või metastaatilise EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks rahuldada tingimusel, et ravimi hinnaga saavutatakse kulutõhusus, lähtudes ICER sihttasemest 20 000 eurot QALY kohta.

4. 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.

Alates 1.10.2024 on budesoniidravi olnud saadaval soodusravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga tingimustel, mis olid kooskõlastatud Eesti Nefroloogide Seltsiga: „ravimi väljakirjutamise õigus on nefroloogil diagnoosi N02.8 korral patsientidele, kellel on biopsiaga tõestatud IgA nefropaatia, UPCR (tavaline proteiinuuria mõõtmise vahend) väärtus \Rightarrow 1,5 g/g ja eGFR1 \Rightarrow 35 ml/min/1,73 m² ning maksimaalses talutavas doosis AKEI2 või ARB3 ei ole andnud efektiivsust kolm kuud kestva ravi korral.

Budesoniidi loetellu kandmise ajal oli eelduseks, et kaasneb optimaalne toetav ravi, sh vererõhu kontroll, elustiilimuutused ning AKEI- ja ARB-ravi, millele lisanduvad vajadusel SGLT-2 inhibiitorid. 2025. aastal uuendati KDIGO IGAN-i ravijuhendit, milles soovitatakse nüüd 9-kuulist budesoniidi kuuri kõigile patsientidele, kellel on neerufunktsiooni vähenemise progresseerumise risk. SGLT2 inhibiitorite kasu ei olnud juhendi uuendamise ajal veel selge ning budesoniidi kasu vs. SGLT2i ei hinnatud.

Piirang „UPCR \geq 1,5g/g“ oli esialgse taotluse esitamise ajal müügiloas sätestatud ning see põhinedes III faasi mitmekeskuselisel randomiseeritud topeltblindil platseebokontrolliga kaheosalisel uuringul NefIgArd Nef-3014. Euroopa Ravimiamet andis soovitusel KINPEYGO (budesoniid) näidustuse laiendamiseks UPCRiga \geq 0,8g/g 2024. aastal sama uuringu B osa täiendavate andmete põhjal.

Laiendamise taotlus on seotud müügiloajärgse näidustuse laiendamisega: senise \geq 1,5 g/g \rightarrow \geq 0,8 g/g peale.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

IGAN on autoimmunne progresseeruv haigus. Diagnoositakse sageli noortel, võib viia kroonilise ning lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, suurendada suremusrisiki ning põhjustada igapäevaelu häirivaid sümptomeid.

Alternatiivne ravi:

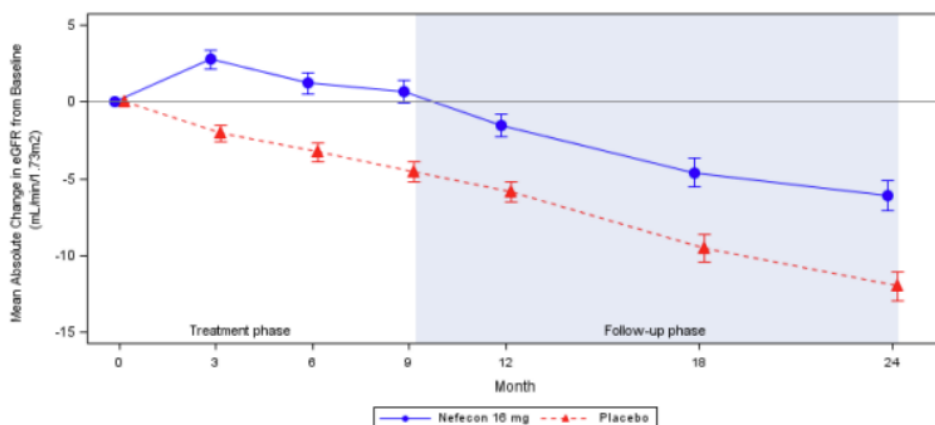
Budesoniidravi kuur lisatakse optimaalsele toetavale ravile sh vererõhu kontroll, elustiilimuutused ning AKEI- ja ARB-ravi, millele lisanduvad vajadusel SGLT-2 inhibiitorid ning alternatiiviks on lihtsalt toetav ravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Euroopa Ravimiameti (EMA) otsus näidustuse laiendamiseks põhines uuringu NefIgArd Nef-301 lisaanalüüsidel, mis käsitlesid 24 kuu efektiivsust ning eGFR-i muutust erinevates UPCR alarühmades vahemikus 0,8–1,5 g/g, sammuga 0,1 g/g ja sammuga 0,2 g/g (tabel 1). Uuringu B-osa esmane tulemusnäitaja oli eGFR-i ajaliselt kaalutud keskmine kahe aasta jooksul (joonis 1). Antud uuringu etapis osalejad enam budesoniidi ei saanud, kuid pimendus säilis.

Kahe aasta möödudes langes eGFR budesoniidirühmas 6,11 ml/min/1,73 m² ning platseeborühmas 12 ml/min/1,73 m², andes budesoniidi kasuks 5,05 ml/min/1,73 m² eelise ($p < 0,0001$). Positiivne toime ilmnes ka neil, kelle UPCR oli alla 1,5 g/g. Täiendavad analüüsid kinnitasid ka tulemuste usaldusväärsust. Budesoniidravi positiivne efekt (ajaga kaalutud eGFR-i muutus 2 aasta jooksul) oli väiksem patsientide korral, kellel UPCR $<$ 1,5 g/g (vahe 4,63; 95% UI 2,26 -7,50) vs. kellel UPCR \geq 1,5 g/g (vahe 6,59; 95% UI 3,59 -10,48), aga usaldusvahemikud olid väga laiad.

Joonis 1. Keskmine eGFR muutus algtasemest



Uuringu B osa lõpuks leiti, et budesoniidiga ravi on eGFR muutuse osas tulemuslik ka patsientidel, kelle UPCR väärtus uuringu alguses oli <1,5 g/g.

Tabel 1. Uuringu B osa alarühmade analüüs. Ajaga kaalutud eGFR-i muutus 2 aasta jooksul

Subgroup	No. of Subjects	Difference of LS Means and 95% CI		LS Mean		Difference	95% CI
		Nefecon 16 mg	Placebo	Nefecon 16 mg	Placebo		
All Subjects	364	-2.47	-7.52	5.05	(3.24, 7.38)		
Baseline Proteinuria							
<2 g/24 hours	157	0.55	-4.68	5.23	(2.23, 8.85)		
≥2 g/24 hours	207	-4.89	-9.92	5.03	(2.50, 8.16)		
Baseline eGFR							
<60 mL/min/1.73 m ²	218	-3.55	-9.12	5.56	(3.21, 8.54)		
≥60 mL/min/1.73 m ²	146	-0.88	-5.06	4.18	(1.08, 7.82)		
Dose of RAS inhibitor Therapy (ACEIs and/or ARBs)							
<50% of MAD	73	-0.64	-8.89	8.25	(3.68, 14.01)		
≥50% and <80% of MAD	89	-2.68	-7.82	5.14	(1.11, 9.98)		
≥80% of MAD	197	-3.40	-6.73	3.33	(0.71, 6.38)		
Region							
North America	73	-0.78	-6.32	5.54	(1.15, 10.79)		
Europe	197	-2.50	-8.11	5.61	(3.03, 8.84)		
Asia Pacific	76	-4.56	-6.60	2.05	(-2.31, 6.98)		
Age							
<45 years	202	-3.68	-8.87	5.19	(2.69, 8.30)		
≥45 and <65 years	151	-0.58	-5.96	5.40	(2.32, 9.13)		
Sex							
Male	240	-1.75	-7.33	5.58	(3.30, 8.45)		
Female	124	-3.70	-7.90	4.20	(0.85, 8.17)		
Race							
White	275	-2.34	-7.13	4.79	(2.64, 7.44)		
Others	89	-2.89	-8.33	5.44	(1.53, 10.18)		
Baseline Hematuria							
Presence	250	-2.75	-8.56	5.81	(3.56, 8.70)		
Absence	114	2.65	5.25	6.21	(-0.16, 7.11)		
Baseline UPCR							
<1.5 g/gram	236	-0.59	-5.22	4.63	(2.26, 7.50)		
≥1.5 g/gram	129	-6.03	-12.63	6.59	(3.59, 10.46)		

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Budesoniidi kulutõhususe hindamiseks IgAN raviks Eestis on esitatud uuendatud versioon kulutõhususe mudelist, mis esitati Kinpeygo esialgse soodusravimi taotlusega. Tegemist on Markovi mudeliga, millel on 8 tervisestaadiumit, mis on seotud kroonilise neerupuudulikkuse staadiumitega. Analüüsis võrreldakse budesoniidi ja standardravi kombinatsiooni ainult standardraviga. Analüüs on teostatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Andmed pärinevad peamiselt NEF-301 uuringust ja osaliselt RaDar registriandmetest. Uuendatud analüüsi populatsiooniks oli primaarse IgAN-iga täiskasvanud, kellel on haiguse kiire progresseerumise risk koos uriini valgu-kreatiini suhtega (UPCR) $\geq 0,8$ g/g. Mudeli ajahorisondiks on 57 aastat ning ühe tsükli kestuseks - 1 kuu. Kulused ja tulused diskonteeritakse 3,5% määraga aastas. Kasulikkuse väärtused pärinevad Cooper at al 2020 aasta süstemaatilistest ülevaatest. Analüüsis kasutatakse hetkel kehtivat Kinpeygo hinda koos konfidentsiaalse soodustusega.

Mudel eeldab, et võrreldes standardraviga, annab budeseoniid 0,40 lisanduvat QALYt, mis tulevad suremuse riski vähenemisest (0,01 lisanduvaid LYSid) ja neeruhaiguse progresseerumise aeglustumisest, mistõttu veedavad patsiendid enam aega haiguse varasemates staadiumites, mis on seotud kõrgema elukvaliteediga ja madalamate kuludega. Budeseoniidi lisamine standardravile suurendab mudeli andmetel ravikulusid aga vähesel määral: suurenevad ravimikulud ja kõrvaltoimetega seotud kulud, aga vähenevad ressursside kasutuse kulud (mis moodustavad ~90% kuludest) ja elulõpu kulud.

Taotleja kulutõhususe analüüsi tulemusel kaasneb budeseoniidraviga täiendkulu ■■■ eurot, võidetakse 0,40 QALYt ning kulu QALY kohta on 17 246 eurot. Mudel on tundlik ajahorisondi valiku, suremuse andmete allika ja ekstrapolatsiooni meetodi valiku suhtes ning lisaks oletuste suhtes, kuidas patsiendid jaotuvad KNH staadiumite vahel ning kui suur on lõppstaadiumi kroonilise neerupuudulikkuse risk. Samuti avaldab olulist mõju oletus, kui pikk on budeseoniidi toimekestus. Teised parameetrid, mis mõjutavad tulemusi: hemodialüüsi osakaal (vs. peritoneaaldialüüs), patsientide vanus ning kasulikkuse väärtused.

Tabel 2. Taotleja baasjuhtumi diskonteeritud tulemused

	Budeseoniid	Standard ravi	Täiendav
Kulud	■■■ €	■■■ €	■■■ €
QALY	13,49	13,09	0,40
		ICER/QALY	17 246 €

Tervisekassa tähelepanekud:

- 57 aasta pikkuse ajahorisondi valik ei arvesta järgnevate aspektidega:
 - patsientide keskmine vanus mudelisse sisenemisel on 43 aastat (NEF-301 uuringust);
 - Eesti keskmine eluiga on 80 aastat;
 - lühenenud elulemus IgAN patsientidel;
 - piiratud (2 aasta) andmete olemasolu budeseoniidi kohta.
 Lähtuvalt eelnevast valis tervisekassa analüüsiks 20-aastase ajahorisondi;
- Tootja mudelis on patsientide keskmiseks vanuseks 43 aastat ja naiste osakaaluks 34,1% tulenevalt uuringu B osa andmetest ning hemodialüüsi saavate patsientide osakaaluks 87,8% UKRRR 26.ndast raportist. Tervisekassa kasutas alternatiivseid oletusi lähtudes Eesti statistikast: keskmiseks vanuseks 56 aastat, naiste osakaaluks 44,3% ja hemodialüüsi osakaaluks 94,8%;
- Tootja baasstsenaariumis oletatakse, et raviefekti kestuseks on 2 aastat, mida pole aga veel uuringu andmetega tõestatud. Uuringu 2 aasta tulemused näitavad budeseoniidi positiivset mõju vs. platseebo, aga pole võimalik välja lugeda efekti pikaajalist säilimist – budeseoniidravi saanutel patsientidel langeb eGFR jälgmisperioodi jooksul, kus patsiendid enam budeseoniidravi ei saa (peale 9 kuud) (joonis 1.). Mudel ei anna usaldusväärseid tulemusi, sest kui sisestada, et efekt säilib 0 aastat, siis on tulemuseks, et budeseoniidravi on domineeriv (rohkem QALYsid ja odavam) ning kui sisestada, et efekt säilib 0,1 aastat, siis muutub standardravi domineerivaks (rohkem QALYsid ja odavam); Tervisekassa testis oletust, kus raviefekti kestuseks peale aktiivse ravi lõppu oli 0,5 aastat;
- Tootja baasstsenaariumis kasutatakse lõppstaadiumi neerupuudulikkuse riski arvutamisel UK RaDaR andmeid populatsiooni kohta, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g. Kui kasutada sama allika andmeid aga populatsiooni kohta, kes saavad AKEid ja ARBi ning, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g, siis ICER tõuseb. Puuduvad uuringute andmed selleks, et hinnata aega lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni. Kasutades erinevaid parameetrilisi ekstrapolatsioone, on näha väga suurt ICERi varieeruvust;

- Tootja baasstsenaariumis kasutatakse suremuse riski arutamisel UK RaDaR andmeid populatsiooni kohta, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g. Kasutades sama allika andmeid kogu populatsiooni kohta tõuseb ICER oluliselt;
- Tootja baasstsenaariumis oletatakse, et kordusravi annab samasuguse efekti nagu esmakordne ravi. Taotleja poolt esitatud mudelis kasutati eeldust, et ca 75% patsientidest vajab kordusravi kuuri ning mudeli parameetrite järgi on esimese ja teise kuuri vaheline aeg 14,75 kuud, mis tulenes põhi- ja jätku-uuringu vahelisest ajast. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võib kordusravi teostada arsti nõusolekul, kuid selle efektiivsuse ja ohutuse kohta ei ole hetkel kättesaadavaid tõendus põhiseid andmeid. Mudeli baasstsenaariumis on kordusravi kuuride arvuks 2, kuid Tervisekassa hinnangul võib vajaminevaid kuure olla rohkem, arvestades patsientide keskmist vanust ja elulemuse prognoosi. Tervisekassa testis alternatiivset oletust, kus kordusravi efektiivsus oli 90% esmakordsest ravist, 90% patsientidest vajab kordusravi, esimese ja teise kuuri vahel oli 6 kuud ning kordusravi kuuride arvuks oli 6 (mudel ei luba valida suuremat numbrit).

Tabel 3. Tervisekassa diskonteeritud tulemused (20a ajahorisont ja Tervisekassa statistika näitajad populatsiooni iseloomustamiseks)

	Budesoniid	Standard ravi	Täiendav
Kulud	██ €	██ €	██ €
QALY	9,52	9,20	0,32
		ICER/QALY	48 724 €

Tabel 4. Tervisekassa poolt testitud stsenaariumite tulemused

Stsenaarium	ICER/QALY
Ajahorisont 5 aastat	1 032 035 €
Ajahorisont 10 aastat	172 711 €
Ajahorisont 30 aastat	31 821 €
Raviefekti kestus on 0,5 aastat 2 aasta asemel	538 202 €
Lõppstaadiumi neerupuudulikkuse risk UK RaDaR andmetel alampopulatsioonis, kes said AKEid ja ARBi ja kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g (mitte kõikidel kellel oli UPCR $\geq 0,8$)	48 586 €
Suremuse riski arutamisel UK RaDaR andmed üldpopulatsiooni kohta (mitte alampopulatsiooni kohta, kelle UPCR $\geq 0,8$ g/g)	69 140 €
Kombineerida eelmised oletused: UK RaDaR a.lõppstaadiumi neerupuudulikkuse risk UPCR $\geq 0,8$ g/g + ARBi+AKE ja b.suremuse riski üldpopulatsioonist	68 870 €
Aeg lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, kasutades Gompertz jaotust (mitte lognormaalne)	38 111 €
Aeg lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, kasutades Gamma jaotust (mitte lognormaalne)	54 811 €
Kordusravi efektiivsus on 90% esmakordsest ravist, 90% vajab kordusravi, esimese ja teise kuuri vahel on 6 kuud ning kordusravi kuuride arvuks on 6 (mitte 100% efektiivsus, 75% vajab teist kuuri kordusravi, vahega 14,75 kuud)	125 209 €
Kordusravi pole lubatud	52 040 €

Potentsiaalne lisakulu:

Kirjanduse andmetel on IgAN levimus Eestis hinnanguliselt 4,34 juhtu 10 000 elaniku kohta ehk ~ 577 IgAN-ga patsienti.

Esialgses soodusravimi taotluses prognoosis tootja, et Kinpegyo raviks sobilikke patsiente UPCR tasemega $\geq 1,5$ g/g on kokku ligikaudu 72, ning et neist alustab ravi esimesel kolmel aastal vastavalt 4, 7 ja 13 isikut. See eeldus põhines Eesti spetsialistide hinnangul, et kõiki sobilikke patsiente koheselt ei ravita, vaid patsiendid lisanduvad ravile mitme aasta jooksul. Hetkeseisuga (1.10.2024-06.02.2026) sai budesoniidravi juba 19 patsienti (18 patsienti aastal 2025).

Tootja prognoosis, et Kinpegyo soodustuse laiendamisel patsientidele UPCR tasemega $\geq 0,8$ g/g, on potentsiaalseid IgAN-ga Kinpegyo raviks sobilikke patsiente Eestis esimesel aastal kokku 90 ning 3. aastaks 96. Esimesel aastal ravitakse 21% (n=19) kõigist sobilikest patsientidest, järgnevatel aastatel lisandub Kinpegyo ravile 13-16 uut patsienti aastas.

9-kuuse ravi maksumus ühele patsiendile on ~ ■■■ eurot. 75% patsientidest kordavad Kinpegyo ravi 15 kuu möödumisel pärast esimese ravikuuri lõpetamist. Prognoosi kohaselt on 3. aastaks vähemalt ühe Kinpegyo ravikuuri läbinud 64 isikut, mis teeb 67% kogu sobilikust populatsioonist.

Prognoositav jaemüügimaht on esimesel aastal ca ■■■ eurot, teisel aastal ■■■ eurot ja kolmandal aastal ■■■ eurot ning eelarvemõju laiendamisest on ■■■ eurot esimesel aastal, jõudes ■■■ euroni kolmandal aastal.

Diskussioon:

Komisjon märkis, et IgA nefropaatia on progresseeruv neeruhaigus, mille tipphaigestumine on nooremas eas (20–30 eluaastates), kuigi Eestis ravi saavate patsientide keskmine vanus on ligikaudu 56 aastat. Haigus võib progresseeruda lõppstaadiumi neerupuudulikkuseks ligikaudu 30% patsientidest, mille korral vajavad patsiendid dialüüsi või neerusiirdamist ning nende elukvaliteet langeb oluliselt. Komisjoni hinnangul esineb selles patsientide rühmas katmata ravivajadus. Ravi eesmärk on aeglustada haiguse progresseerumist ja vältida lõppstaadiumi neerupuudulikkuse teket. Komisjon arutles ka teiste ravivõimaluste üle ning märkis, et SGLT2 inhibiitorite kasutamine IgA nefropaatia ravis on seni olnud piiratud ning nende mõju haiguse kulule ei ole veel täielikult selge.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon märkis, et esitatud kulutõhususe analüüs põhineb samal mudelil, mida kasutati ravimi varasemal soodusravimite loetellu lisamisel. Samas on mudeli tulemused väga tundlikud mitmete eelduste suhtes, eelkõige ajahorisondi, raviefekti kestuse, kordusravi vajaduse ning lõppstaadiumi neerupuudulikkuse riski ekstrapoleerimise osas. Komisjon arutles, milliseid mudeli eeldusi oleks põhjendatud muuta. Komisjoni hinnangul tuleks kulutõhususe analüüsi täpsustamisel lähtuda varasemalt aktsepteeritud mudeli ülesehitusest ning ajakohastada üksnes neid sisendandmeid, mille kohta on lisandunud uusi andmeid Eesti kliinilise praktika kohta, sealhulgas patsientide vanuse, ravi kestuse ja kordusravi kasutamise osas, samuti kohandada näidustuse laiendamisest tulenevalt UPCR algväärtust ja ravimi efektiivsuse sisendeid. Vajadusel tuleks mudeli sisendandmete täpsustamisel konsulteerida ka nefroloogidega.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel budesoniidi näidustuse laiendamise taotluse üle otsustamine edasi lükata kuni kulutõhususe analüüsi täpsustamiseni. Analüüsi täpsustamisel tuleks lähtuda varasemalt aktsepteeritud mudeli ülesehitusest ning ajakohastada üksnes neid sisendandmeid, mille kohta on lisandunud uusi andmeid Eesti kliinilise praktika kohta.

5. EMTRITSITABIIN + TENOFOVIIRALAFENAMIID + BIKTEGRAVIIR

Taotlus: hankeravim. Inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel vanuses vähemalt 2 aastat ja kehakaaluga vähemalt 14 kg, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu:

- 1) raviga alustavatele patsientidele, kellel on kõrge viiruskoormus (HIV RNA > 100 000 ja <500 000 koopiat/ml) ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 2) viroloogiliselt supresseeritud patsientidele, kellel on halb ravisoostumus ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 3) NRTI ravimklassi resistentsusega patsiendid;
- 4) kroonilise B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30)
- 5) neeru-, luu- ja kardiovaskulaarse ohutusprofiiliga patsiendid;
- 6) kõrval- ja koostoimete tõttu raviskeemi vahetust vajavatele viroloogiliselt supresseeritud PI ja INSTI ravimklassi patsientidele, kellel tuleb resistentsusest tingitud ravi nurjumise riski vähendamiseks säilitada uues raviskeemis samaväärne resistentsusbarjäär.

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 03.04.2024

Diskussioon – emtritsitabiin + tenofoviiralafenamiid + biktegraviir 03.04.2024

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Taotletav ravim on teistest erineva profiiliga ning ei asenda olemasolevaid ravivõimalusi vaid laiendab arstide valikut sõltuvalt patsiendi seisundist ja kaasuvatest haigustest. Tõdeti, et Biktarvy näol on tegemist ainsa ARV ravimiga, mis sobib kaasuva B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30). Ravimi lisandumine alternatiivse valikuna aitaks vältida olukordi, kus patsiendi HIV ravi peab katkestama, et ravida B-hepatiiti, kuna hetkel kättesaadavad ravivõimalused ei võimalda sellel patsiendipopulatsioonil kahe haiguse samaaegset ravi. Lisaks on taotletaval ravimil kõrge resistentsusbarjäär, mis andestab kehva ravisoostumusega patsientide järjepideva ravimi kasutamise ebaõnnestumise paremini kui teised ARV ravimid. Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa sõnul on ravimi müügilooahoidja valmis hinnas läbi rääkima. Hetkel jääb taotletav ravim tunduvalt kallimaks kui teised kättesaadavad INSTI grupi ravimid. Sellest tingituna peab komisjon põhjendatuks tagada ravimi kättesaadavus kitsamale sihtrühmale, kellel on katmata ravivajadus kõige suurem (s.o kaasuva B-hepatiidiga patsiendid mõõduka neerupuudulikkusega). Hinna langetamise korral teiste INSTI grupi ravimite keskmise hinnaga kuluneutraalsele tasemele, on põhjendatud ravimi kättesaadavaks tegemine kõikidele taotletud näidustusele tuginedes hetkel kehtivale ARV ravimite hankekorrale.

Komisjoni arvamus (ühehääline): Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus ravimi Biktarvy hangitavate ravimite loetellu lisamiseks HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi ravimite, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu rahuldada kroonilise B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30). Hinnalanguse korral teiste INSTI grupi ravimite keskmise hinnaga kuluneutraalsele tasemele, soovib komisjon taotluse rahuldada ka teistel taotletud näidustustel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

HIV-nakkus on krooniline infektsioon, mis kahjustab immuunsüsteemi rakke. Keskmiselt 5-10 aastaga kujuneb inimesel ravi mittesaamise korral omandatud immuunpuudulikkuse sündroom ehk HIV-tõbi (AIDS). Kombineeritud viirusvastase raviga on võimalik viiruse paljunemist takistada ja haiguse progresseerumist kontrolli all hoida ning selle tulemusena immuunpuudulikkuse kujunemist vältida.

BIKTARVY sobib ainsa preparaadina kasutamiseks kaasuva kroonilise B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30). Ravim oleks ka lisavõimalus senistele antiretroviirusravimite valikule Eestis ning kõrge resistentsusbarjääriga alternatiiv ebapiisava ravikuulekuse korral PI ja INSTI ravimgrupi raviskeemil olevatele patsientidele, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud resistentsus integraasi inhibiitorite klassi, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu. Samuti võimaldab BIKTARVY vähendada koostoimete riski ning on soodne teiste haigusriskide (abakaviiri kardiovaskulaarne risk+allergiline eelsoodumus) maandamisel. Preparaat ei asenda seniseid ravivõimalusi.

Alternatiivne ravi:

2019. a koostati Ravijuhendite Nõukoja poolt HIV-positiivsete isikute ravijuhend, milles antud soovitused lähtuvad rahvusvahelistest juhistest.

Esmavaliku raviskeemidena soovitatakse kasutada INSTsid (neist Eestis kasutusel dolutegraviir, raltegraviir) kombinatsioonis 2 NRTI-ga.

Ravijuhendites ei ole toodud konkreetseid raviskeemide-põhiseid soovitusi. Eraldi on välja toodud INSTI-grupi põhiste raviskeemide olulisemad omadused, milleks on resistentsusbarjäär (madal või kõrge), kasutamise piirangud (nt HLA-B*57 test, B-hepatiidi esinemine) ja olulisemad kõrvaltoimed (kardiovaskulaarne risk, neeru- ja luukahjustus).

Raviskeemi valikul tuleb arvestada HIV-positiivsete isikute kaasuvate haiguste ja teiste teguritega, sh regulaarselt tarvitatavate ravimitega, mis võivad anda koostoimeid antiretroviirusravimitega.

NIH ja WHO rahvusvahelised rahvijuhendid soovitavad 3 komponentset raviskeemi 2 NRTI + 1 INSTI (RAL, BIC, DTG).

Toimeaine	Vorm	Sihtgrupp	Patsientide arv 01.01.22
NRTI grupi ravimid			
abakaviir + lamivudiin	tabletid 600+300mg	Esmavaliku ravim NRTI grupis madalama vireemiatasemega patsientidel	914
tenofoviir + emtritsitabiin	tabletid 245+200mg	Esmavaliku ravim NRTI grupis kõrgema vireemiatasemega patsientidel	2600
zidovudiin	süstelahus 200mg ja suukaudne lahus 10mg/ml	Sünnitajatele, imikutele (erandjuhud, eelkõige enneaegsed), vastsündinute profülaktikaks, väikelastele	50 sündi aastas
lamivudiin	tabletid 150mg	Lastele	9
	suukaudne lahus 10mg/ml	Väikelastele	6
abakaviir	suukaudne lahus 20mg/ml	Väikelastele	3
	tabletid 300mg	Väikelastele	9
NNRTI grupi ravimid			
efavirens + tenofoviir + emtritsitabiin	tabletid 600mg	Esmavaliku ravim NNRTI grupis	221
rilpiviriin	tabletid 25mg	Alternatiivne NNRTI grupi ravim, kui efavirens ei sobi nt rasedust planeeriv naispatsient (kaasuv psühhiaatiline patoloogia)	1171
PI grupi ravimid			
ritonaviir	tabletid 100mg	Lisaravim darunaviirile	1506
darunaviir	tabletid 800mg	Esmavaliku PI grupi ravim kõrgema vireemiatasemega patsientidel	
INSTI grupi ravimid			
raltegraviir	tabletid 100mg	Individuaalsetes raviskeemides	6
	graanulid 100mg	Individuaalsetes raviskeemides	3
	tabletid 400mg	Individuaalsetes raviskeemides	75
	tabletid 600mg	Esmavaliku ravim kõrgema vireemiatasemega patsientidel	895
dolutegraviir	tabletid 10mg	Individuaalsetes raviskeemides	7
	tabletid 25mg	Individuaalsetes raviskeemides	7
	tabletid 50mg	Individuaalsetes raviskeemides	88
emtritsitabiin + tenofoviiralafenamiid + elvitegraviir + kobitsistaat	tabletid 200mg+10mg+150mg+150mg	Individuaalsetes raviskeemides	1
dolutegraviir + lamivudiin	tabletid 300mg+50mg	Individuaalsetes raviskeemides	709
dolutegraviir + abakaviir + lamivudiin	tabletid 50+600+300 mg	Individuaalsetes raviskeemides	

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravi eesmärgid HIV RNA supressiooni saavutamine ning CD4 rakkude arvu tõus on esitatud teadusuuringutega tõestatud, seega on ravim samaväärne seniste kasutatud raviskeemidega. Oluline aspekt on ravimite koostoimete riski vähendamine, ravimresistentsuse esinemise või väljakujunemise väiksem risk, sest antud ravimil on kõrgem resistentsusbarjäär. Senini Eestis enim kasutatud toimeained raltegraviir ja dolutegraviir on madala resistentsusbarjääriga.

Ravimi ohutust lastel alates 2 eluaastas ja kehakaaluga vähemalt 14kg on uuritud II ja III faasi kliinilises uuringus, mis kinnitas 90 % viiruse kontrolli all püsivust ja vaid kergete kõrvaltoimete esinemist¹.

BIKTARVY on teistes Euroopa riikides heaks kiidetud ning ravijuhistes esmavaliku ravimina nimetatud. Taotletud ravimi toimeained emtritsitabiin+tenofoviiralafenamiid ei ole täiesti uued ja toimeainete kõrvaltoimed on varasemast teada. Biktograviiri on Eestis täiskasvanute ARV-ravis varem kasutatud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38621393/>

2018. a koostatud HIV infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhususe raportis TTH38 hinnati kõiki esmavaliku raviskeeme. Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnatud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenud raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi. PI ja INSTi grupi ravimid on kõrge viroloogilise efektiivsusega, väheste kõrvaltoimete ja interaktsioonidega. Seega tuleb ravimite hankimisel lähtuda soodsamast hinnast.

Potentsiaalne lisakulu:

Ravimi müügilohoidja on esitanud hinnapakumise, mille korral on Biktarvy aastane maksumus raltegraviiri põhiseest raviskeemist ■■■ eurot soodsam ja dolutegraviiri põhiseest skeemist ■■■ eurot soodsam.

Tabel 1. Kulude võrdlus

Aastane ravimikulu:			
Raviskeem	patsientide arv	raviskeemi maksumus 1 kuu	raviskeemi maksumus 1 aasta
RAL + ABC + 3TC	9	■■■	■■■
DTG + ABC + 3TC	7	■■■	■■■
BIC+FTC+TAF		■■■	■■■

Lisakulu 1kuu/ aastas 1 patsient B/FTC/TAF vs RAL/ABC+3TC	■■■
Lisakulu 1 kuu/aastas 1 patsient B/FTC/TAF vs 3TC/DTG/3TC	■■■

Tervisekassale tekiks Biktarvy lisamisega hangitavate ravimite loetellu 10 patsiendi pealt säästu ■■■ eurot aastas.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravimi lisamise üle HIV-1 infektsiooni raviks hangitavate ravimite hulka. Komisjon märkis, et ravim laiendab olemasolevaid ravivõimalusi ning võimaldab arstidel valida patsiendile sobivaima raviskeemi sõltuvalt patsiendi seisundist ja kaasuvatest haigustest. Samuti toodi esile, et ravim sobib kasutamiseks kroonilise B-hepatiidiga patsientidel, kellel esineb mõõdukas neerupuudulikkus.

Komisjon arutles ka ravimi kasutustingimuste üle ning leidis, et soovitus ei ole põhjendatud liigselt piirata. Komisjoni hinnangul ei ole vajalik kehtestada eraldi vanuse ja kehakaalu piiranguid, kuna selliste piirangute rakendamisel võib praktikas tekkida vajadus erandkorras taotluste menetlemiseks. Ravi määravad arstid saavad kliinilises praktikas hinnata ravi kasu ja riski ka väiksema kehakaaluga patsientidel.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel rahuldada taotluse ravimi Biktarvy lisamiseks hangitavate ravimite loetellu inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi ravimite, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu.

6. SEMAGLUTIID

Taotlus: Taotletakse erandkorras soodustust toimeainele semaglutiid patsiendile, kellel on ■ geeni mutatsioon ning äärmiselt kõrge kehamassiindeks (KMI). Juhatus palub ravimikomisjoni hinnangut ravimi erandkorras hüvitamise kohta.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

■ geen kodeerib retseptorit, mis osaleb nälja- ja täiskõhutunde regulatsioonis ja omab seeläbi söögiisu kontrollimisel olulist rolli. ■ paikneb peamiselt ajus (hüpotaalamuses), kus ta aitab reguleerida toidu tarbimist, ainevahetust ja energia homöostaasi. Selle aktivatsioon vähendab toidu tarbimist ja aitab suurendada keha energiakasutust. ■ mutatsioonid põhjustavad söögiisu suurenemist, söömisjärgse küllastatuse tunde häirumist ja energiakasutuse vähenemist, mis kõik võivad viia ülekaalulisuse ja rasvumiseni. Inimestel, kellel esineb mitmeid ülekaalulisusega seotud geenivariatsioone, võib olla raskem kehakaalu langetada kui ilma geneetilise riskita inimestel.

Sadu² gene on seostatud rasvumisega seotud tunnustega, samas kui vähem gene on tunnistatud rasvumise põhjuseks olevateks. Põhjuslike geenide osas on ligikaudu 20–30 geeni, millel on selge roll monogeensete rasvumisvormide kujunemisel. Väike osa inimesi on mõjutatud rasvumise geneetilistest vormidest (3,9–9,3%), mida töid esmakordselt esile täiskasvanute kaksikuuuringud ning lapseas läbi viidud uuringud, mis näitasid kehamassiindeksi (KMI) kõrget pärilikkust. Monogeensed rasvumisvormid on haruldased haigused, millest osa on registreeritud harvikaigustena. Kuigi need on üksikult haruldased, võivad nad kokku mõjutada kuni 5–7% raske rasvumisega lastest.

Kõige levinum monogeense rasvumise vorm on seotud mutatsioonidega MC4R-geenis, millele järgnevad mutatsioonid LEPR, POMC, PCSK1 ja LEP geenides. Funktsioonikaoga MC4R-variantide levimust Ühendkuningriigi populatsioonis hinnatakse ligikaudu 1 juhule 340 inimese kohta. See levimus suureneb 0,5–1,7%-ni rasvunud täiskasvanute seas (KMI > 30 kg/m²) ning on umbes 5% raske rasvumisega inimestel. Raske lapseas algava rasvumise korral võib levimus olla veelgi suurem ning varieerub sõltuvalt etnilisest rühmast.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravim Ozempic on heaks kiidetud 2. tüüpi diabeedi raviks ning kuulub selle näidustuse korral Tervisekassa soodusravimite nimekirja. Kuigi praktikas kasutatakse ravimit ka kehakaalu langetamiseks, puudub ravimil sellel eesmärgil näidustus.

Semaglutiidi kohta rasvumise ravis on ilmunud Tartu Ülikooli raport³, mille kohaselt on semaglutiidi säilitusannuses (2,4 mg) kaalu langetav toime tõestatud nii diabeediga kui ka diabeedita patsientidel. Lisaks on analüüsitud ka ravimi majanduslikku mõju, mille tulemusena tuuakse raportis välja, et ravim ei ole kulutõhus. Ülekaal ja rasvumine on Eestis laialt levinud terviseprobleemid ning neid ei käsitleta üldjuhul erandlike seisunditena.

Kaalulangetamise eesmärgil on Eestis kättesaadavad mõned farmakoloogilised alternatiivid, sealhulgas orlistaati, naltreksoon-bupropiooni ning liraglutidi sisaldavad ravimid. Nende preparaatide kasutamist võivad piirata tagasihoidlik efektiivsus, kõrvaltoimed ning ravisoostumusega seotud probleemid, samuti ei mõjuta enamik neist otseselt rasvumise patogeneetilisi mehhanisme. Lisaks ei kuulu nimetatud ravimid Tervisekassa soodusravimite nimekirja, mistõttu on nende kättesaadavus patsientidele piiratud.

² Exploring the therapeutic potential of precision medicine in rare genetic obesity disorders: a scientific perspective

³ <https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2024-02/TTH68%20Semaglutiid.pdf>

Üldpõhimõttena eeldab kehakaalu langetamine ja hoidmine elustiili muutust, farmakoteraapia on käsitletav toetava ja sageli ajutise meetmena.

Geneetilise rasvumise korral kujuneb haigus välja juba varases lapseas ning on seotud söögiisu ja energiatasakaalu regulatsiooni häirega, mistõttu tavapärased ravimeetodid, sh elustiili muutused ja toitumisnõustamine, ei ole sageli piisavalt tõhusad. Samuti on farmakoloogiliste ravivõimaluste efektiivsus piiratud, kuna enamik ravimeid ei mõjuta otseselt haiguse patogeneetilist mehhanismi ning ravivastus võib olla ajutine või tagasihoidlik. Antud patsiendi puhul andis metformiinravi esialgse, kuid ajutise efekti ning ravi lõpetati halva taluvuse tõttu. Teised farmakoloogilised alternatiivid ei ole olnud sobivad või piisavalt efektiivsed. Semaglutiidravi on seni ainus, mis on antud patsiendile toonud kliiniliselt olulise kehakaalu languse.

Spetsiifiline geneetiline ravi ei ole antud mutatsiooni korral standardravina kättesaadav. Tulenevalt eelnevast ning seniste konservatiivsete ravimeetmete ebapiisavast efektiivsusest on edasiste ravivõimalustena käsitletav bariaatriline kirurgia, mida kasutatakse raskekujulise rasvumise ravis.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi aastane kulu 75% soodusmäära korral Tervisekassale on 777 eurot, millele lisandub täiendav ravimihüvitis (TRH). 90% soodustuse korral on ühe patsiendi aastane kulu Tervisekassale 936,48 eurot, millele lisandub TRH.

Riikliku ravikindlustuse kohustus on tagada mõistlikul tasemel arstiabi võrdne kättesaadavus kõigile ehk kohelda kõiki sarnaseid patsiente võrdselt. Tegelik potentsiaalne eelarvemõju sõltub sihtrühma määratlusest. Kui lähtuda ■ rasvumusega lastest, kellest kirjanduse andmetel 5–7% võib esineda monogeense rasvumisega seotud mutatsioon, võiks potentsiaalne sihtrühm olla hinnanguliselt 1554–2175 last, mis tähendaks kulu suurusjärgus 1,4–2 miljonit eurot aastas. Kui lähtuda patsientidest, kellel on diagnoos E66 ning kes on ostnud täishinnaga semaglutidi (18 383 isikut), oleks potentsiaalne kulu 14 miljonit eurot aastas. Kui arvestada kõiki E66 diagnoosiga patsiente, kes on ostnud rasvumise raviks retseptiravimeid, oleks potentsiaalne eelarvemõju 23 miljonit eurot aastas.

Geenitest:

Teadaolevalt ei ole ■ geeni Eestis üheski pakutavas geenipaneelis. Geneetiline analüüs võib olla tehtud väljaspool Eesti tervishoiusüsteemi.

Analüüsimiseks kasutatakse erinevaid meetodikaid ning hind sõltub kasutatavast meetodist: biomarkeri määramine real-time PCR meetodil (66610), mutatsioonianalüüs sekveneerimisega (66618; paneeli puhul kodeeritakse 66618 × 3) või eksoomi sekveneerimine (66641). Raviarstil on võimalus esitada laborile ka konkreetse geeni analüüsi tellimus.

Kui ravimi rahastamine piirata ainult geenimutatsiooniga patsientidega ning eelduseks oleks geenitesti tulemus, peab analüüs olema tehtud akrediteeritud laboris ning tulemus kantud tervise infosüsteemi (TIS). Sel juhul vajab täpsustamist, kes rahastab geneetilise testimise kulu.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravivajaduse ja ravimi kliinilise efektiivsuse üle semaglutidi erandkorras hüvitamise kontekstis patsiendile, kellel on ■ geeni mutatsioon ja raske rasvumine. Komisjon märkis, et tegemist on geneetilise söögiisu regulatsiooni häirega, mille korral semaglutiid võib vähendada söögiisu ja soodustada kehakaalu langust. Arst on hinnanud, et patsiendil on ravist olnud kliinilist kasu ning ravi on eluaegne. Samas märkis komisjon, et ravimi efektiivsus võib sõltuda mutatsiooni avaldumise ulatusest ning ravimi toime püsimine pikaajaliselt selles patsientide rühmas ei ole piisavalt selge.

Arutleti ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon märkis, et semaglutiidi kasutamise kulutõhusust konkreetses sihtrühmas ei ole praegu hinnatud. Positiivse aspektina toodi esile, et Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskus on võtnud töösse semaglutiidi kulutõhususe raporti uuendamise, milles on võimalik arvesse võtta ka uusi andmeid ravimi kardiovaskulaarse toime kohta ning hinnata ravimi kulutõhusust erinevates patsientide rühmades. Samuti on Tervisekassale esitatud taotlus semaglutiidi (Wegovy) rahastamiseks rasvumusega patsientidele. Komisjoni hinnangul annab raporti valmimine parema ülevaate ravimi kasutamisest kogu patsientuuri lõikes ning võimaldab määratleda võimalikud sihtrühmad ja kasutamise kriteeriumid.

Komisjon tõi esile, et erandkorras rahastamise korral võib tekkida vajadus geneetilise testimise järele ning küsimus selle rahastamise kohta. Samuti märkis komisjon, et ■ mutatsioon ei pruugi olla ainus geneetiline põhjus rasvumise tekkeks ning patsientide arv, kellel esineb mõni rasvumust põhjustav või soodustav mutatsioon, võib olla märkimisväärne. Komisjoni hinnangul ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik määratleda selgeid kriteeriume ravimi erandkorras hüvitamiseks, mis võimaldaksid ravi kasutamist kontrolli all hoida. Komisjon märkis ka, et tervishoiusüsteemi ülesanne on tagada arstiabi mõistlikul tasemel võrdne kättesaadavus kõigile patsientidele ning sarnases olukorras patsiente tuleb kohelda võrdselt.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon ei soovita semaglutiidi erandkorras hüvitamist patsiendile, kellel on ■ geeni mutatsioon ja raske rasvumine. Komisjoni hinnangul ei ole praegu võimalik määratleda selgeid kriteeriume ravimi kasutamiseks erandkorras, mis võimaldaksid ravi kasutamist kontrolli all hoida. Komisjon peab põhjendatuks oodata semaglutiidi kasutamise kulutõhususe hindamise raporti valmimist Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise keskuse poolt ning soovib hinnata ravimi kasutamist rasvumise ravis süsteemselt.

Ott Laius
Juhataja

Mari Siimon
Protokollija