

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Liivalaia 36, ruum Päike

25.03.2026 nr 3

Algus kell 13, lõpp kell 16

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
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: Getter Hark (Tervisekassa)
Protokollija: Mari Siimon (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Ivosideniib (Lisa 1. Les Laboratoires Servier Industrie taotlus ravimi **Tibsovo** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Baritsitiniib (Lisa 2. Eli Lilly (Suisse) S.A. Eesti filiaali taotlus ravimi **Olumiant** kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Kabosantiniib (Lisa 3. Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus ravimi **Cabometyx** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Tervisekassa memo);
4. Akalabrutiniib (Lisa 4. Astra Zeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Calquence** tingimuste laiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Lisaküsimused: Tagrisso, ATH ravimite väljakirjutamise tingimused

1. IVOSIDENIIB

Taotlus: soodustusega 100%, koos asatsitidiiniga IDH1 R132 mutatsiooniga äsja diagnoositud ägeda müeloidse leukeemia raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge müeloidne leukeemia (ÄML) on agressiivne ja kiiresti progresseeruv hematoloogiline pahaloomuline haigus, mida iseloomustab müeloidsete eellasrakkude kontrollimatu vohamine luuüdis ja perifeerses veres. Selle tulemusel surutakse välja normaalne vereloome ning kujuneb kiiresti arenev aneemia, neutropeenia ja trombotsütopeenia koos vastavate kliiniliste sümptomitega (väsimus, kahvatus, infektsioonid, palavik, verevalumid ja veritsushäired; harvadel juhtudel leukostaas insuldilaadsete nähtudega). Haiguse prognoos on heterogeenne

ja sõltub tsütogeneetilistest ning molekulaargeneetilistest muutustest, patsiendi vanusest, üldseisundist ja kaasuvatest haigustest. ELN-i (*European Leukemia Network*) riskijaotus eristab sõltuvalt teatavate kromosoomi anomaaliade olemasolust või puudumisest soodsat, keskmist ja halba riskigrupi, mille 5-aastane elulemus on vastavalt ligikaudu 55%, 24% ja 5%.

Eestis diagnoositakse TAI andmetel keskmiselt umbes 42 uut ÄML-i (C92.0) juhtu aastas, sealjuures esmasjuhud koonduvad valdavalt 70+ vanuserühma.

Geneetiliste mutatsioonide tasandil on ÄML väga heterogeenne - IDH1 (isotsitratdehüdrgenaas-1) mutatsioonid (eriti R132) esinevad ligikaudu 6–10% ÄML-i patsientidest.

Alternatiivne ravi:

Eestis on ÄML-i raviks tervisehoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatud kemoteraapiakuurid 305R (ägeda müeloidleukeemia kemoteraapiakuur) ja 437R (ägeda müeloidleukeemia kemoteraapiakuur liposomaalse daunorubiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsiooniga, üks viaal).

Patsientidele, kelle vanus või kaasuvad haigused ei võimalda intensiivset ravi, on saadaval tervisehoiuteenus 361R (müelodüsplastilise sündroomi või ägeda müeloidleukeemia ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg).

Tervisekassa soodusravimite loetelu kaudu on Eestis diagnoosikoodi C92 alusel 100% soodustusega kättesaadav: esmakordselt diagnoositud ÄML-i ja FLT3 mutatsiooniga täiskasvanud patsientidele midostauriin (Rydapt) - koos standardse antratsükliini ja tsütarabiini induktsioonkeemiaraviga ning koos suure annuses tsütarabiini konsolideeriva keemiaraviga. Venetoklaks kombinatsioonis HMA-ga (asatsitidiin) äsja diagnoositud ÄML-iga intensiivseks raviks mittesobivatele täiskasvanutele.

NCCN juhend (v2024/2025) klassifitseerib ivosideniib + asatsitidiini kombinatsiooni 1. kategooria eelistatud ravimeetodiks äsja diagnoositud, intensiivseks raviks mittesobivate IDH1-mutatsiooniga patsientide korral. Sama taseme (1. kategooria) soovitus on ka venetoklaks + asatsitidiin kombinatsioonil.

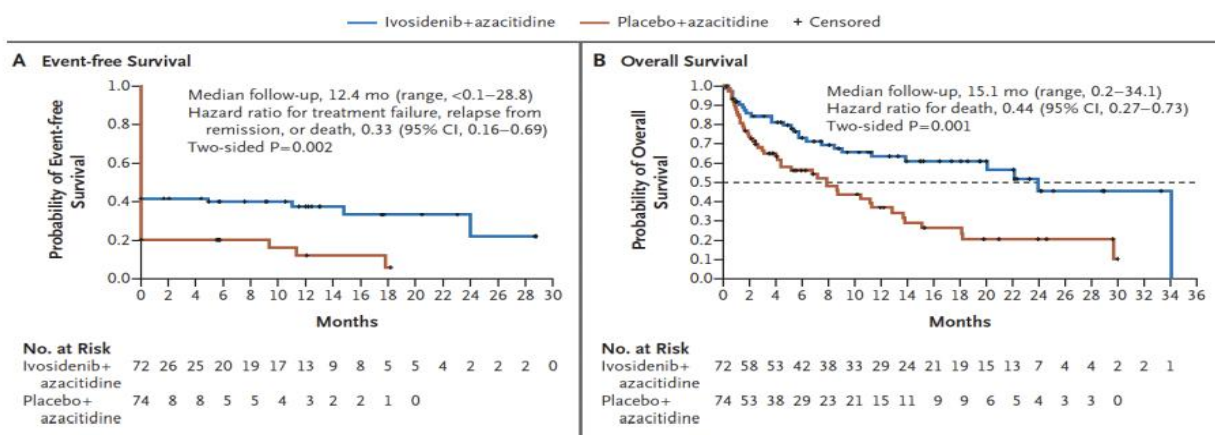
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ivosideniibi efektiivsust ja ohutust on hinnatud topeltpimedas, randomiseeritud III faasi uuringus AGILE, milles hinnati ivosideniibi kombinatsioonis asatsitidiiniga äsja diagnoositud IDH1-mutatsiooniga ägeda müeloidse leukeemiaga 146-l patsiendil, kes ei sobinud intensiivseks keemiaraviks. IGH1 mutatsiooni esinemise kinnitamiseks teostati kõikidele osalejatele luuüdist või perifeersest verest geenimutatsiooni analüüs.

Patsiendid randomiseeriti saama suukaudselt kas 500 mg ivosideniibi või sobivat platseebot koos subkutaanselt või intravenoosselt manustatava asatsitidiiniga annuses 75 mg/m² /ööpäevas 1 nädala jooksul (1.-7. päev) igal 4. nädalal kuni uuringu lõpuni, haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkeni. Ivosideniibiga ravitavate patsientide mediaanvanus oli 76 aastat. ECOG sooritusvõime skoor 0 (19%), 1 (44%) või 2 (36%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli juhtumivaba periood (EFS, *event-free survival*) mõõdetuna alates uuringusse kaasamise päevast kuni ravi ebaõnnestumiseni, remissioonist retsidiivi tekkimiseni või mistahes põhjusel esinenud surmani. Ravi ebaõnnestumisena defineeriti täieliku remissiooni mitte saavutamist (CR, *complete remission*) 24. nädalaks. Peamisteks teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS, *overall survival*), täieliku remissiooni määr (CR, *complete remission*), täieliku remissiooni määr koos osalise hematoloogilise taastumisega (CR+ CRh) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR, *objective response rate*), ohutus ja HRQoL.

Uuringu esmane tulemusnäitaja EFS oli ivosideniibi + asatsitidiini rühmas statistiliselt oluliselt parem kui platseebo + asatsitidiiniga (HR 0,33; 95% UV 0,16-0,69; p=0,002). Hinnanguline juhtumivaba püsimumine tõenäosus oli ivosideniibi saanud patsientide rühmas kõrgem.



Joonis 1. EFS ja OS ravikavatsuslikus populatsioonis

Teisese peamise tulemusnäitajana paranes üldine elulemus: mediaan-OS oli ivosideniibi rühmas 24,0 kuud ja kontrollrühmas 7,9 kuud (HR 0,44; p=0,001), mis püsis soodsana ka pikema jälgimise korral. Remissioonimäärad olid kõrgemad ivosideniibi kombinatsioonravis: täielik remissioon (CR) saavutati 47,2% vs 14,9% patsientidest ning täieliku remissiooni määr koos osalise hematoloogilise taastumisega (CR + CRh) 52,8% vs 17,6%.

Samuti oli parem üldine ravivastus (ORR 62,5% vs 18,9%). Tervisega seotud elukvaliteet paranes ivosideniibi rühmas enamikus EORTC QLQ-C30 alamskaalades, samal ajal kui platseeborühmas paranemist ei täheldatud.

Ivosideniibi + asatsitidiini ohutusprofiil oli üldjoontes kooskõlas oodatuga ja sarnane platseeboga kombineeritud asatsitidiiniga. Mõlemas rühmas esines 3. astme kõrvaltoimeid sarnasel määral (93% vs 95%), sagedasemad olid febriline neutropeenia, aneemia, neutropeenia, trombotsütopeenia ja pneumoonia.

Ivosideniibi + asatsitidiini ja venetoklaksi + asatsitidiini otseseid võrdlusi teostatud ei ole, efektiivsust on hinnatud võrgustik-metaanalüüsi kaudu, mida taotleja ei esitanud, kuigi kulutõhususe analüüs neid tulemusi kasutab. Analüüs tugines AGILE (ivosideniib + asatsitidiin, 100% IDH1 mutatsiooniga patsiendid) ja VIALE-A (venetoklaks + asatsitidiin, ca 8% IDH1 mutatsiooniga patsiente) randomiseeritud uuringute andmetele. Punkti hinnangud sündmusvaba perioodi, üldise elulemuse ja täieliku remissiooni osas toetasid ivosideniibi

kombinatsioonravi võimalikku kasu võrreldes venetoklaksipõhise raviga, kuid statistilist olulisust ei saavutatud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on Tervisekassale esitanud kulutõhususe mudeli, mis põhineb AGILE III faasi kliinilise uuringu populatsioonil, kuhu kuuluvad varem ravimata IDH1-mutatsiooniga ägeda müeloidse leukeemiaga patsiendid, kes ei sobinud intensiivseks induktsioonkemoterapiaks. Mudel on kolme tervise seisundi (juhtumivaba elulemus – EFS, progresseerunud haigus/retsidiiv – PD, ning surm) põhiselt struktureeritud Markovi tüüpi elulemusmudel, milles kõik patsiendid alustavad EFS-faasis ning liiguvad seejärel progresseerumise või surma suunas. Analüüsi ajahorisont on eluaegne, tsükli pikkus 28 päeva ning tulemused diskonteeritakse 3,5% määraga. Võrdlusraviks on baasstsenaariumis asatsitidiini monoravi, lisaks on teostatud stsenaariumanalüüs, kus võrdlusraviks on venetoklaks + asatsitidiin.

Tabel 1. Taotleja baasstsenaariumi analüüsi tulemused:

	IVO + AZA	AZA	Täiendmäär
QALYd	2,742	0,687	2,055
Kogukulud			
		ICER/QALY	56 749 €

Tabel 2. Taotleja stsenaariumanalüüsi tulemused, kus võrdlusraviks on venetoklaks + asatsitidiin:

	IVO + AZA	VEN + AZA	Täiendmäär
QALYd	2,742	1,793	0,949
Kogukulud			
		ICER/QALY	78 843 €

Tervisekassa rakendas mudelis stsenaariumanalüüsis võrdlusraviks olevale kombinatsioonile (venetoklaks + asatsitidiin) konfidentsiaalset hinda.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. Relatiivse annustamise tiheduse (*relative dose intensity*, RDI) kasutamine. Taotleja kasutas ravimi kulude arvestusel kliinilises uuringus täheldatud 89,2%-list annuse intensiivsust (*Relative Dose Intensity - RDI*). Mudeli tundlikkusanalüüsi tulemused näitavad, et ravimi hind ja RDI on suurimad ICERit mõjutavad tegurid. Kanada leidis oma hinnangus, et RDI rakendamine ravimi kulu arvestuses ei pruugi reaalelus olla õigustatud ning võib alahinnata tegelikke kulusid. Seega kasutas Kanada oma mudelis RDI 100% väärtust. Antud muudatuse mudelisse sisse viies, tõuseb asatsitidiini monoraviga võrdlusel ICER/QALY 64 304 euronit ja venetoklaks + asatsitidiin võrdlusravi korral ICER/QALY 89 729 euronit (vt. tabel 3).
2. Mudel sisaldab „*cure assumption*”i ehk tervenemise eeldust ivosideniibi + asatsitidiini saanud patsientidel. Mudel eeldab, et piisavalt kaua (36 kuud) täielikus remissiooni (CR/CRh) staadiumis püsivad patsiendid loetakse tervenenuks ning nende suremus ja elukvaliteet vastavad üldrahvastikule. Antud eeldus põhjustab mudelis OS-i ja EFS-i märkimisväärset ülehindamist. AGILE uuringu lühike jälgimisaeg ei võimalda usaldusväärset ülehindamist. Millal ja kas IDH1-positiivseid AML-patsiente saab tervenenuks lugeda. Samasuguse piirangu tõi oma analüüsis välja ka Kanada. Taotleja

udel võimaldas antud eeldust muuta. Kui tervenemise eeldust arvesse ei võta, tõuseb asatsitidiini monoraviga võrdlusel ICER/QALY 132 921 euron ja venetoklaks + asatsitidiin võrdlusel ICER/QALY 201 329 euron (Vt tabel 3).

3. Baasstsenaariumi võrdlusraviks kasutatud asatsitidiini monoravi (AZA) on küll AGILE efektiivsusuuringu võrdlusravi, kuid ei vasta väga hästi tänasele kliinilisele praktikale. Asatsitidiini monoravi kasutamine baasvõrdlusena võib parandada ivosideniibi suhtelist tulemuslikkust ning ei pruugi kajastada tegelikku ravipraktikat. Ka Kanada hinnang ning Põhjamaade ühishinnang tõid välja, et ravipraktikas sobiks võrdlusraviks paremini venetoklaks + asatsitidiin ning rõhutasid, et kulutõhusust tuleks hinnata just selle ravi suhtes. Taotleja mudel võimaldas stsenaariumanalüüsis kuvada ka venetoklaks + asatsitidiin tulemused (vt. tabel 3).
4. Stsenaariumanalüüsis võrdlusravimina käsitletud venetoklaks + asatsitidiini puhul puudub otsene võrdlev kliiniline uuring ivosideniibi + asatsitidiini suhtes. Stsenaariumanalüüsis on tulemused tuletatud kaudse võrdluse abil HR-idest (*Hazard ratio*) (OS HR 1,35; EFS HR 1,62), mitte otsestest andmetest. CADTH ja JNHB pidasid kasutatud võrgustik metanalüüsi (NMA) väga ebakindlaks, mis eelkõige on tingitud valimi väiksusest VIALE-A uuringus ja uuringute heterogeensusest.
5. Taotleja mudel ei sisaldanud ÄML-iga patsientide geneetilise testimise kulu, seega on eeldus, et ivosideniibi kasutuselevõtt ei tõsta geneetilise testimise osakaalu, vale. Antud eeldus võib alahinnata tegelikku ravikulu, sest IDH1-mutatsiooni testimine rakendatakse ivosideniibi kompenseerimisel tõenäoliselt kõigile ÄML-i patsientidele. Testimise kulu oli võimalik mudelis arvesse võtta, kuid taotleja poolt oli kulu hinnaks pandud 55 eurot eeldusega, et teostatakse PCR testimine. Üksiku geeni PCR testimise hind on Tartu Ülikooli labori hinnakirja järgi 75-150 eurot. Samas on olemas laialdaselt kasutatav tänapäevane standard *Next-Generation Sequencing* (NGS) paneel, kuna ÄML diagnoosimisel määratakse niikuinii lai mutatsioonispekter, testi hinnaks on Tartu Ülikooli labori hinnakirja järgi 684,32 € (Hematoloogiliste kasvajatete – somaatiliste geenimutatsioonide paneel (54 geeni, NGS))
6. Taotleja mudelis kasutatud terviseseisundite kasulikkusväärtused viitasid sellele, et EFS-olekus olevatel patsientidel, kes ei ole saavutanud täielikku remissiooni (CR-i ega CRh-d), oleks tervisega seotud elukvaliteet madalam kui neil, kelle haigus on progresseerunud. Antud piirangule viitas ka Kanada - patsientidel peaks enne haiguse progresseerumist või relapsi olema kõrgem tervisega seotud elukvaliteet – sõltumata sellest, kas saavutatakse CR või CRh – võrreldes olukorraga pärast progresseerumist või relapsi. CADTH eeldas baasstsenaariumis, et kõigil patsientidel EFS-terviseolekus (st olenemata sellest, kas saavutatud on CR või CRh või mitte) on sama kasulikkusväärtus. Rakendades sama põhimõtet mudelis on tulemuseks baasstsenaariumis ICER/QALY 68 152 eurot ja stsenaariumanalüüsis ICER/QALY 96 812 eurot.
7. Mudeli ei olnud läbipaistev, kuna selles kasutati rohkesti IFERROR-lauseid. IFERROR-lausete süstemaatiline kasutamine muutis taotleja mudeli põhjaliku kontrolli keeruliseks ning jääb ebaselgeks, kas mudel võib vigasid varjates mittesobivalt toimida.

Tabel 3. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused

Võrdlusravi		IVO+AZA vs AZA	vs	IVO+AZA vs VEN+AZA
1. Stsenaarium (RDI 100%)	QALY	2,06		0,95
	ICER/QALY	64 304€		89 729€

2. Stsenaarium (ilma tervenemise eelduseta)	QALY	2,20	0,96
	ICER/QALY	132 921 €	201 329€
3. Stsenaarium (tervenemise eeldus, kuid RDI 100% ja testimise kulu)	QALY	2,06	0,95
	ICER/QALY	67 634€	96 937€
4. Stsenaarium (ilma tervenemise eelduseta, RDI100% ja testimise kulu)	QALY	2,20	0,96
	ICER/QALY	151 421 €	235 157€
5. Stsenaarium (tervenemise eeldus, RDI 100%, testimise kulu, mõlemas EFS staadiumis sama kasulikkusväärtus)	QALY	2,04	0,95
	ICER/QALY	68 152 €	96 812 €
6. Stsenaarium (ilma tervenemise eelduseta, RDI 100%, testimise kulu, mõlemas EFS staadiumis sama kasulikkusväärtus)	QALY	2,18	0,96
	ICER/QALY	152 505 €	234 855 €

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 4. Lihtsustatud kulude võrdlus IVO+AZA vs VEN+AZA

Raviskeem	Annustamine	Suukaudne komponent (€/tsükkel)	Asatsitidiin (€/tsükkel)	Kokku (€/tsükkel)	Median treatment duration	Kulu (€)
IVO+AZA	ivosideniib 500mg ööpäevas	■	198,45	■	10,8 kuud (AGILE)	■
	asatsitidiin 75 mg/m ² × 7 p					
VEN + AZA	venetoklaks 400 mg ööpäevas	■	198,45	■	7 kuud (VIALE-A)	■
	asatsitidiin 75 mg/m ² × 7 p					

Ivosideniibi sisaldava kombinatsiooni maksumus on ca 3 korda kõrgem alternatiivsest venetoklaksi sisaldavast kombinatsioonist (mediaanse ravikestvuse korral).

Taotleja jaemüügi mahu prognoos tugineb ÄML-i esinemissagedusel (Euroopas 5,06 juhtu 100 000 inimese kohta). Selle alusel võiks Eestis igal aastal diagnoosi saada ligikaudu 69 patsienti. TAI statistika kohaselt diagnoositi Eestis aastatel 2019-2022 keskmiselt 42 ÄML-i (C92.0) esmasjuhtu aastas (vahemik 27-47). Eestis IDH-1 mutatsioonide esinemise kohta info puudub. Kui arvestada, et ligikaudu 50% uutest ÄML-i juhtudest ei sobi intensiivseks keemiaraviks ja IDH1 R132 mutatsioon esineb 6-10%-l ÄML-ga patsientidest, leiab taotleja, et Eestis võiks olla 2-4 IDH1 R132 mutatsiooniga patsienti aastas. Taotleja eeldab, et ivosideniibi keskmine ravikestus on AGILE majandusmudeli põhjal 18,97 kuud, mille puhul kuluks patsiendi kohta kokku 19,2 pakendit Tibsovt. Kliinilises uuringus täheldatud 89,2% annuse intensiivsust (*Relative Dose Intensity - RDI*) arvesse võttes arvestab taotleja 18 pakendiga patsiendi kohta,

eeldades, et patsiendid ei pruugi lisanduda ravile kohe aasta algusest, on prognoosis leitud, et mõlemal raviaastal kasutab patsient 9 pakendit.

Tabel 5. Taotleja jaemüügi mahu prognoos:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
ÄML-iga patsientide arv Eestis	42	42	42	42
Ivosideniibi raviks sobilike patsientide arv	2	3	4	4
Ivosideniib 250 mg N60 pakendite arv				
1.raviaasta	18	27	36	36
2.raviaasta	0	18	27	36
Jaemüügimaht				

Kasutades konservatiivset ülemise piiri eeldust — maksimaalselt 12 pakendit patsiendi kohta aastas, oleks kahe patsiendi korral maksimaalseks aastaseks lisakuluks ■ eurot. Koos testimisega ■ eurot.

Ravimitootja tagasiside:

- **RDI 100%** - Taotleja hinnangul peegeldab 89,2% RDI kasutamine paremini tegelikku ravikasutust ning 100% RDI eeldamine ei oleks kooskõlas kliinilise praktika ega uuringutes täheldatud annustamismustritega.
- **Tervenemise eeldus „cure assumption“** - Taotleja leiab, et mudelis kasutatud “cure assumption” (st eeldus, et patsiendid, kes on ≥ 36 kuud remissioonis, võib pidada ravituks) on põhjendatud. Nende sõnul on selline lähenemine tavaline pikaajalise elulemuse modelleerimisel, sest vastasel juhul alahinnatakse pikaajalist elulemust patsientidel, kes saavutavad püsiva remissiooni. Taotleja viitab, et ka NICE on pidanud 3-aastast “cure point’i” otsustamiseks sobivaks ning CADTH ei lükanud cure-eeldust tagasi, vaid pidas ebakindlaks pigem selle ajastust.
- **Asatsitidiini monoterapia (AZA) kasutamine mudeli põhivõrdlusravina** - Taotleja põhjendab, et asatsitidiini monoterapia on sobiv põhivõrdlusravi, kuna see oli AGILE uuringu kontrollrühm. Kuigi kliinilises praktikas kasutatakse sageli venetoklaks + asatsitidiini, puudub nende ravide vahel otsene uuring ning kaudsed võrdlused on ebakindlad, mistõttu käsitleti seda ainult stsenaariumanalüüsis.
- **IDH1 geneetilise testi kulud** – Taotleja väidab, et IDH1 testimise kulusid ei kaasatud mudelisse, kuna molekulaarne testimine on juba AML-i tavapärase diagnostika ja seda tehakse sõltumata ivosideniibi kättesaadavusest. Seetõttu ei suurendaks ivosideniibi rahastamine nende hinnangul geneetilise testimise sagedust ega tervishoiukulusid.
- **Kasulikkuse väärtused (utility väärtused)** - Taotleja selgitab, et mudelis kasutati AGILE uuringu patsienditasandi EQ-5D andmetel põhinevaid kasulikkuse väärtusi, mis näitavad, et remissioonis patsientidel on parem elukvaliteet kui neil, kes ei ole remissiooni saavutanud. Seetõttu eristati mudelis EFS seisundis patsiente vastavalt sellele, kas saavutati CR/CRh või mitte. Seetõttu leiab taotleja, et ühe keskmise utility kasutamine kõigi EFS patsientide jaoks ei kajasta tegelikke kliinilisi ja elukvaliteedi erinevusi.
- **Ravikulu eeldus** - Taotleja väidab, et 12 pakki aastas patsiendi kohta ei ole realistlik eeldus, sest see põhineb 100% annuse intensiivsusel (RDI). Kliinilises uuringus oli tegelik RDI umbes 89,2%, mistõttu oleks ühe patsiendi raviks vaja umbes 17 pakki kogu raviperioodi jooksul (keskmine ravi kestus ~19 kuud). Taotleja hinnangul ei kajasta 100% RDI kasutamine tegelikku ravikasutust.

Arvestades ravimi harvikravimi staatust ja väikest patsientide arvu Eestis (1–2 patsienti), palub taotleja Tervisekassal tunnustada Tibsovo kliinilist lisaväärtust ja toetada selle hüvitamist.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et IDH1-mutatsiooniga ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidel on ravivajadus olemas, kuna haigus on agressiivse kuluga ning intensiivseks raviks mittedobivatel patsientidel on ravivõimalused piiratud.

Märgiti, et ivosidenibi ja asatsitidiini kombinatsioon on platseeboga võrreldes pikendanud sündmustevaba perioodi ja üldist elulemust. Samas tõdeti, et Eestis kasutatavaks ravistandardiks on venetoklaksi ja asatsitidiini kombinatsioon ning selle raviskeemiga otsene võrdlus puudub. Komisjon arutles ka kaudse võrdlusanalüüsi üle ning tõi esile, et võrgustikmetaanalüüsi tulemused ei ole usaldusväärsed, kuna venetoklaksi ja asatsitidiini uuringutes oli IDH1-mutatsiooniga patsientide osakaal väga väike ning populatsioonid ei ole omavahel võrreldavad.

Komisjon tõdes, et olemasoleva kliinilise tõenduse põhjal ei ole võimalik järeldada, et ivosidenibi ja asatsitidiini kombinatsioon oleks venetoklaksi ja asatsitidiini kombinatsioonist efektiivsem, kuna otsesed võrdlusandmed puuduvad ning kaudsed numbrilised erinevused ei ole statistiliselt usaldusväärsed.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et taotleja kulutõhususanalüüs kasutab võrdlusravimina platseebot koos asatsitidiiniga, mis ei vasta Eesti kliinilisele praktikale. Kuna puudub tõendus ravimi paremuse kohta võrreldes Eestis kasutatava venetoklaksipõhise kombinatsioonraviga, järeldas komisjon, et põhjendatud on kuluminineerimise lähenemine.

Lisaks arutati, kas IDH1-mutatsiooniga patsientide alarühma võiks käsitleda harvikaigusena, kuid tõdeti, et tegemist on ägeda müeloidse leukeemia alarühmaga, mistõttu see ei kvalifitseeru harvikaiguseks.

Komisjon arutles ka geneetilise testimise kättesaadavuse üle ning tõi esile, et IDH1-mutatsiooni testimisega seotud kulud sõltuvad sellest, kas testimine toimub juba rutiinselt või kaasneks ravimi kasutuselevõtuga täiendav kulukoormus. Vajadusel tuleb see erialaspetsialistidega täpsustada. Kui testimine ei ole rutiinne, peab kuluminineerimise lähenemine arvestama ka testimise lisakuluga; kui testimine toimub juba praegu, jääb võrdlusesse üksnes ravimite maksumus.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada, kui taotleja esitab kuluminineerimise analüüsi võrdluses venetoklaksi ja asatsitidiiniga, mis arvestab vajadusel ka IDH1-mutatsiooni testimise lisakuluga. Testimise lisakulude osas tuleks vajadusel konsulteerida erialaspetsialistidega.

2. BARITSITINIIB

Taotlus: soodustusega 100%, raske koldelise alopeetsia (RHK-10 järgi L63) raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Koldeline alopeetsia (AA) on krooniline, relapseeruv, immuunvahendatud põletikuline haigus, mis mõjutab karvafollikuleid ning selle tulemusena tekib mitteamistav karvakadu. Viimane võib varieeruda üksikutest karvavabadest laikudest peanahal kuni täieliku karvakaoni. Mõjutatud võivad olla nii juuksed, kulmud, ripsmed kui ka kehakarvad.

Haiguse levimus on hinnanguliselt ligikaudu 0,2% kogu elanikkonnast (uuringute andmetel vahemikus 0,1% kuni 1%) ja raske vormi levimus on hinnanguliselt 0,09%. Koldeline alopeetsia võib alata igas vanuses, kuid tavaliselt algab see esimese kolme elukümnendi jooksul ja kuni 88% juhtudest enne 40. eluaastat. Haigus mõjutab inimeste elukvaliteeti ning võib põhjustada depressiooni ja ärevust, kuna raskemate vormide korral on enamik või isegi kogu peanahk juustevaba. Üldiselt defineeritakse haiguse limiteeritud vormi kui 50%-list juustekadu peanahal.

Taotleja hindab haiguse üldise leviku ning raske vormiga patsientide osakaalu alusel, et Eestis on 640 koldelise alopeetsia patsiendil haiguse raske vorm. Patsientide võimalik hulk on hinnanguline ning võib tegelikkuses erineda.

2023-2026. aasta Tervisekassa andmete seisuga on baritsitiniibi koldelise alopeetsia näidustusel erandkorras hüvitatud üheksale patsiendile.

Alternatiivne ravi:

Esmavaliku ravina kasutatakse kergete haigusvormide korral paikseid kortikosteroide, koldesse süstitavaid kortikosteroide ja paikset manustatavat minoksidilli. Neid ravimeetodeid kasutatakse ka raskemate haigusvormide korral täiendava ravina süsteemse ravi kõrval.

Teise ravirea moodustab süsteemne ravi, mille esmaseks valikuks on süsteemsed kortikosteroidid (prednisoloon ja metüülprednisoloon), mida kasutatakse mõõdukate kuni raskete või progresseeruvate haigusvormidega patsientidel. Need ravimid on Eestis kättesaadavad soodusravimite nimekirja alusel 75% soodusmääraga.

Teisi süsteemseid ravimeid on uuritud teise rea ravina pärast suukaudsete kortikosteroidide ebaõnnestumist või kui kortikosteroide-vältiva ravina, sealhulgas tsüklosporiini, metotreksaati, asatiopriini. Süsteemsed immunosupressandid on Eestis kättesaadavad 75% soodusmääraga, kuid ükski neist ei ole AA näidustuse jaoks heaks kiidetud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Baritsitiniibi efektiivsust ja ohutust raske koldelise alopeetsia raviks hinnati kahes randomiseeritud, platseebokontrollitud III faasi uuringus (BRAVE-AA1 ja BRAVE-AA2). Uuringutesse kaasati täiskasvanud patsiendid raske AA-ga, mida defineeriti kui SALT

(*Severity of Alopecia Tool*) skoor ≥ 50 . Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kes saavutasid 36. ravinädalaks SALT skoori ≤ 20 , mis vastab vähemalt 80% peanaha juustega kaetusele. Olulisteks teisesteks tulemusnäitajateks olid kulmude ja ripsmete väljalangemise muutus arsti hinnangul 4-punktilisel skaalal (*ClinRO Measure for Eyebrow Hair Loss™* ja *ClinRO Measure for Eyelash Hair Loss™*) ning elukvaliteedi muutus koldelise alopeetsia jaoks kohandatud Skindex-16 küsimustiku emotsionaalse ja funktsionaalse domeeni alusel.

BRAVE-AA1 III faasi osas ja BRAVE-AA2 uuringus osales kokku ligikaudu 1200 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 3:2:2 saama baritsitiniibi 4 mg üks kord ööpäevas, baritsitiniibi 2 mg üks kord ööpäevas või platseebot. Uuringupopulatsioon oli esinduslik raskelt haigete patsientide osas: SALT-skoori algtaseme mediaan oli 96, ligikaudu 44% patsientidest esines *alopecia universalis* ning enamikul patsientidest oli oluline või täielik kulmu- ja/või ripsmekarvade väljalangemine. Ligikaudu 90% patsientidest oli saanud varasemat koldelise alopeetsia ravi ning umbes pooled vähemalt ühte süsteemset immunosupressanti enne uuringutesse kaasamist.

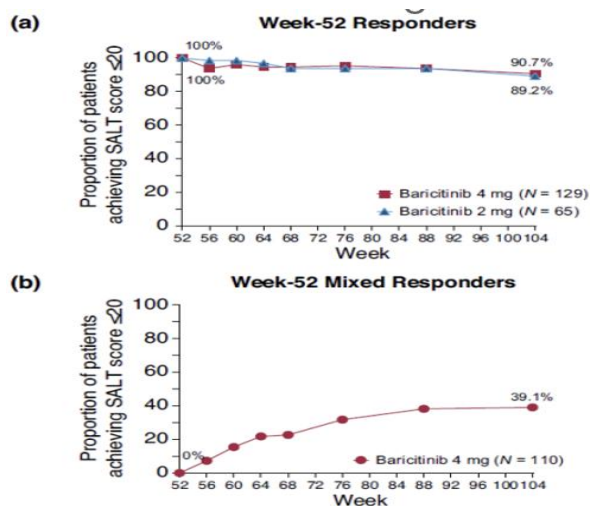
BRAVE-AA1 uuringus saavutas 36. ravinädalaks SALT ≤ 20 38,8% baritsitiniibi 4 mg rühma patsientidest, 22,8% 2 mg rühma patsientidest ja 6,2% platseebo rühmast. Vahe võrreldes platseeboga oli 32,6 protsendipunkti (95% UV 25,6–39,5) 4 mg rühmas ja 16,6 protsendipunkti (95% UV 9,5–23,8) 2 mg rühmas ($p < 0,001$ mõlemas võrdluses).

BRAVE-AA2 uuringus saavutas 36. ravinädalaks SALT ≤ 20 35,9% baritsitiniibi 4 mg rühma patsientidest, 19,4% 2 mg rühma patsientidest ja 3,3% platseebo rühmast. Vastavad erinevused platseeboga võrreldes olid 32,6 protsendipunkti (95% UV 25,6–39,6) ja 16,1 protsendipunkti (95% UV 9,1–23,2) ($p < 0,001$ mõlemas võrdluses).

Teised tulemusnäitajad 4mg baritsitiniibi grupis üldiselt ületasid platseebo, sama aga ei näidanud 2mg baritsitiniibi grupp.

Jätku-uuringu andmetel säilis 104. ravinädalaks ravivastus enamikel patsientidel, kes olid selle saavutanud 52. ravinädalaks: 90,7%-l baritsitiniibi 4 mg rühmas ja 89,2%-l baritsitiniibi 2 mg rühmas. Samuti saavutas osa patsientidest, kellel 52. nädalal ei olnud SALT ≤ 20 , ravivastuse hilisema jälgimise käigus. Nende grupis, kellel baritsitiniib 4mg foonil 52. ravinädalaks oli SALT > 20 , aga SALT skoor oli eelmistel visiitidel olnud ≤ 20 , saavutasid 104. ravinädalaks SALT ≤ 20 39,1% patsientidest (tabel 2).

Pikaajalisel kasutamisel ei ilmnenud uusi ohutussignaale. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli baritsitiniibi ja platseebo rühmades sarnane; sagedasemad baritsitiniibiga seostatavad kõrvalnähud olid akne, ülemiste hingamisteede infektsioonid, peavalu, kuseteede infektsioonid, düslipideemia ja kreatiinkinaasi tõus. Vöötohatist esines harva, kuid sagedamini baritsitiniibi rühmades võrreldes platseeboga.



Joonis 1. Pikaajaline ravivastus baritsitiniibiga (kuni 104 nädalat)

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, milles hinnatakse baritsitiniibi 4 mg üks kord ööpäevas kulutõhusust raske koldelise alopeetsia ravis võrreldes platseeboga, kasutades Eesti tervishoiusüsteemi perspektiivi. Analüüsi peamiseks tulemusnäitajaks on kvaliteediga kohandatud eluaasta (QALY) ning mudelisse on kaasatud otsesed ravikulud.

Analüüs tugineb Markovi mudelile ning on eluaegse ajahorisondiga (62,5 aastat), kulud ja tulemused on diskonteeritud 5% aastas vastavalt Balti riikide ravimite majandusliku hindamise juhendile. Mudel hõlmab nelja terviseseisundit: induktsioonravi, säilitusravi, parim toetav ravi (BSC) ja surm. Ravivastuse saavutanud patsiendid jätkavad säilitusravis, ravivastuse mittesaavutamisel või ravi katkestamisel liigutakse BSC-le.

Baritsitiniibi raviefektiivsus ja haiguse kulgemise üleminekud põhinevad III faasi kliiniliste uuringute JAHO ja JAIR (vastavalt BRAVE-AA1 ja BRAVE-AA2) koondandmetel. Mudeli baasstsenaarium hõlmab patsiente algtaseme SALT-skooriga ≥ 50 , võimaldades täiendavaid analüüse erinevate SALT-raskusastmete lõikes.

Parima toetava ravi koosseisu on mudelis kaasatud mitmed kliinilises praktikas kasutatavad ravivõimalused, sealhulgas süsteemsed immunosupressandid, süsteemsed kortikosteroidid, paiksed ravimid, ravi puudumine ning paruka kasutamine.

Võrreldes platseeboga olid 4 mg baritsitiniibi lisakulud -███ € ja täiendavad QALY-d 0,25, mille tulemuseks on saavutatud ICER -190,884 € (Tabel 1), st 4 mg baritsitiniib oli efektiivsem ja odavam kui platseebo, mis viitab sellele, et 4 mg baritsitiniibi on platseebo suhtes dominantne.

Tabel 1. Baasjuhtumi deterministlikud tulemused.

Tehnoloogiad	Diskonteeritud kulud kokku (€)	Diskonteeritud QALY-d kokku	Täiendavad diskonteeritud kulud (€)	Täiendavad QALY-d	ICER (€/QALY)
Platseebo	███	13.23	-	-	-

Tehnoloogiad	Diskonteeritud kulud kokku (€)	Diskonteeritud QALY-d kokku	Täiendavad diskonteeritud kulud (€)	Täiendavad QALY-d	ICER (€/QALY)
Baritsitiniib 4 mg	■	13.48	-■	0.25	Dominantne

Lühendid: ICER, täiendkulu tõhususe määr; QALY, kvaliteedikohandatud eluaastad.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Kulud ja tervisetulud on mudelis diskonteeritud 5% aastamääruga, kuid alates 2025. aastast on **diskontomäär 3,5%** (vastavalt Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhendile).
- **Võrdlusravi asjakohasus:** Majandusanalüüsis on baritsitiniibi võrdlusraviks platseebo, mis aga ei võimalda hinnata ravimi kulutõhusust Eesti realses kliinilises praktikas kasutatavate ravivõimalustega. Raske koldelise alopeetsia ravis kasutatakse Eestis näidustusväliseid (*off-label*) süsteemseid ravimeid, sh süsteemseid kortikosteroide ja immunosupressante, millega baritsitiniibi majandusanalüüsis ei võrrelda. Tulenevalt eelnevast ei ole võimalik teha järeldust baritsitiniibi suhtelise kulutõhususe kohta võrreldes praeguse ravipraktikaga ning mudeli tulemused on otsuse tegemise seisukohalt piiratud usaldusväärsusega.
Sarnast ebakindlust on rõhutanud Kanada CADTH, kes leidis, et majandusmudelis kasutatud „aktiivse ravi puudumise“ võrdlus ei kajasta kliinilist praktikat, kus parimat toetavat ravi (BSC), sh kortikosteroide ja immunosupressante, kasutatakse sageli raske AA ravis. CADTH hinnangul jääb seetõttu baritsitiniibi kulutõhusus võrreldes BSC-ga teadmata.
- **Parima toetava ravi (BSC) käsitus mudelis:** Baasstsenaariumis käsitletakse parimat toetavat ravi (BSC) asümmeetriliselt: eeldatakse, et platseeborühmas ravivastust mittesaavutanud patsiendid kasutavad BSC-d, samas kui baritsitiniibraviga ebaõnnestunud patsientidel BSC kasutust (ja sellega seotud kulusid) ei arvestata. Selline eeldus võib alahinnata baritsitiniibi järgseid ravikulusid ning anda kulutõhususe tulemustele kunstlikult soodsama hinnangu. Kanada CADTH on sarnast käsitlust kritiseerinud, märkides, et BRAVE-uuringute populatsioon oli juba BSC-kogenud ning et eeldus BSC mittekasutamisest baritsitiniibi ebaõnnestumisel ei ole piisavalt põhjendatud; BSC kulude ja pikaajalise käsitluse ebakindlust on rõhutanud ka Šotimaa SMC. Tervisekassa ühtlustas tundlikkusanalüüsis parima toetava ravi kulude käsitluse mõlemas harus; selle muudatuse järel asendus baasstsenaariumis dominantseks hinnatud tulemus ICER-iga ligikaudu 120 000 €/QALY, mis viitab mudeli tugevale tundlikkusele BSC-ga seotud eelduste suhtes. Ka CADTH ühtlustas kordusanalüüsis BSC kulude käsitluse mõlemas harus.
- **Elukvaliteedi kasu ebakindlus:** Baritsitiniibi kulutõhusus põhineb suurel määral eeldataval elukvaliteedi paranemisel. Kliinilistes III faasi uuringutes (BRAVE-AA1 ja BRAVE-AA2) ei täheldatud siiski 36. ravinädalaks statistiliselt olulist erinevust EQ-5D elukvaliteedi näitajates võrreldes platseeboga. Baasstsenaariumis kasutatud elukvaliteedi kasulikkuse väärtused pärinevad vaatlusuuringust (Adelphi), mitte kliinilistest uuringutest, ning QALY tulemused on tundlikud kasutatud andmeallika suhtes.

Sarnasele probleemile on viidanud nii CADTH kui ka SMC, kes leidsid, et vaatlusuuringutel põhinevad kasulikkuse väärtused võivad üle hinnata ravi kasu ning et kliiniliste uuringute EQ-5D andmete kasutamisel väheneb baritsitiniibi hinnanguline kulutõhusus oluliselt. Tervisekassa kasutas tundlikkusanalüüsis alternatiivina kliinilistes uuringutes kogutud EQ-5D-3L andmetel põhinevaid kasulikkuse väärtusi, et hinnata, kui palju tulemused sõltuvad kasutatud elukvaliteedi andmeallikast.

- **Ravivastuse kriteeriumi valik ja tundlikkusanalüüs:** Ravivastuse kriteeriumi valik mõjutab oluliselt majandusmudeli tulemusi. Baasstsenaariumis on ravivastus määratletud SALT50 alusel. Mudelis liiguvad patsiendid BSC-le, kui nad ei saavuta induktsiooniperioodi lõpus valitud SALT-läve või katkestavad ravi; ravivastuse saavutanud patsiendid jätkavad säilitusravis. Tundlikkusanalüüsid hinnati ka SALT30 ja SALT75 kriteeriume. CADTH on rõhutanud, et kliinilises praktikas ei pruugi ravi jätkamine sõltuda rangelt ühest SALT-lävendist ning et BRAVE-uuringutes, kus ravivastuseks loeti SALT ≤ 20 saavutamist, jätkati baritsitiniibi raviga sõltumata ravivastusest 36. nädalal. Seetõttu kasutas Tervisekassa alternatiivseid SALT-kriteeriume, et hinnata tulemuste tundlikkust ja ebakindlust.
- **Pikaajaliste eelduste ebakindlus:** Majandusmudel kasutab eluaegset ajahorisonti ning eeldab baritsitiniibi ravitoime ja katkestamismustrite pikaajalist püsimist. Kuna kliinilised andmed raske koldelise alopeetsia pikaajalise ravi kohta on piiratud, kaasneb tulemuste ekstrapoleerimisega täiendav ebakindlus. Sarnast pikaajaliste eelduste tundlikkust on toonud esile nii Rootsi TLV kui ka Šotimaa SMC, kes leidsid, et mudeli tulemused sõltuvad oluliselt eeldustest ravi kestuse, jälgimise ja BSC kulude kohta.

Tabel 2. Tervisekassa kulutõhususe stsenaariumid

Stsenaarium	Kirjeldus	QALY	ICER QALY
A	baasstsenaarium	0,25	dominantne
B	1+2	0,28	119 700 €
C	1+2+3	0,03	1 115 837 €
D	1+2+3+4	0,03	1 471 011 €
E	1+2+3+5	0,03	901 825 €

1= diskontomäär 3,5%

2= BSC kulude rakendamise eeldus → platseebo harus 100% sarnaselt baritsitiniibi harule

3= kasulikkuse väärtuste allikas → EQ5D-3L

4= ravivastuse kriteerium → SALT30

5= ravivastuse kriteerium → SALT75

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 3. Patsientide jaotus Eestis.

	Absoluutarv
1. jaanuaril 2025 rahvaarv	1 369 285
Koldelise alopeetsia 0,21% kogu elanikkonnast	2 875
Raske AA 22,3%	640
Uued AA juhtumid aastas 0,026%	350
Uued raske AA juhtumid aastas 22,3%	80

Tabel 4. Taotleja jaemüügi prognoos.

	I aasta	II aasta	III aasta
Olumiant (baritsitiniibi) patsiendid	200	250	300

Pakendite arv aastas /patsient	13	13	13
Pakendeid	2 600	3 250	3 900
Jaemüük	€ ■■■	€ ■■■	€ ■■■

Tervisekassa statistika andmetel sai 2024. aasta jooksul nii paikseid, intralesionaalseid kui ka süsteemseid ravimeid ligikaudu 200 isikut.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et koldeline alopeetsia on krooniline ja patsienti oluliselt häiriv haigus, millega kaasneb ulatuslik karvakadu nii peanahal kui ka mujal kehal ning mis võib põhjustada märkimisväärset psühholoogilist koormust. Samas rõhutati, et tegemist ei ole eluohtliku seisundiga. Märgiti, et praegu kasutatakse ravis peamiselt glükokortikosteroidide ning võimalus nende kasutamist vähendada või vältida oleks kliiniliselt oluline.

Efektiivsuse osas toodi esile, et kliiniliste uuringute põhjal saavutas märkimisväärne osa patsientidest ravivastuse (SALT ≤ 20), kusjuures ligikaudu kolmandik patsientidest saavutas tulemuse esimese aasta jooksul ning täiendav osa patsiente teise aasta jooksul, mis viitab sellele, et kuni kaks kolmandikku patsientidest võiksid ravist kasu saada. Samas märgiti, et uuringutes jätkati ravi ka ravivastuse saavutamisel ning puudub selgus ravi optimaalse kestuse või võimalike pauside kohta. Lisaks tõstatati küsimus, kuidas uuringutes kasutatud tingimused, sh parima toetava ravi mittekasutamine baritsitiniibi rühmas, peegeldavad tegelikku kliinilist praktikat.

Komisjon arutles ka elukvaliteedi kasu üle. Tõdeti, et majandusanalüüsis esitatud QALY kasu on väike ning ei pruugi olla kooskõlas eeldatava kliinilise mõjuga. Arutelu rõhutati patsientide heterogeensust – osadel patsientidel on haigusel väga suur psühholoogiline mõju, samas kui teistel võib mõju olla minimaalne. Seetõttu on elukvaliteedi kasu hinnang ebakindel ning rahvusvahelised hinnangud viitavad pigem tagasihoidlikule kasule.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Toodi esile, et mudelis kasutatud parima toetava ravi kulud ei ole selgelt põhjendatud ning nende suurus ei tundu olevat kooskõlas Eesti kliinilise praktikaga. Arutelu tõstatati küsimus, kas mudelis kasutatud kulud on realistlikud või tuleks need asendada Eesti tegelikel andmetel põhinevate kuludega. Leiti, et võimalusel tuleks kasutada Tervisekassa andmeid patsientide tegelike ravikulude kohta (nt paiksete, intralesionaalsete ja süsteemsete ravimite kasutus), kuid märgiti, et kõiki vajalikke muudatusi ei pruugi olla mudelis tehniliselt võimalik teha. Lisaks arutati, et kliinilistes uuringutes ei saanud baritsitiniibi rühm parimat toetavat ravi, samas kui praktikas kasutatakse erinevaid ravivõimalusi paralleelselt või järjestikku, mis tekitab täiendavat ebakindlust kulutõhususe hinnangus.

Komisjon arutles sihtrühma ja ravipraktika üle. Tõstatati küsimus, kas ravimi kasutamine tuleks piirata patsientidele, kes on eelnevalt saanud teisi ravivõimalusi, ning kuidas see mõjutaks ligipääsu ravile. Komisjon soovitas täpsustada erialaseltsidega, millistel patsientidel esineb suurim katmata ravivajadus ning kuidas oleks võimalik seda sihtrühma selgelt määratleda ja praktikas kontrollida. Arutelu toodi esile, et kliinilistes uuringutes oli enamik patsiente eelnevalt ravi saanud, sh suur osa vähemalt ühe süsteemse immunosupressandiga, mistõttu

ei ole selge, kas uuringutulemused on kohaldatavad varasemalt ravimata patsientidele. Lisaks arutati, kas ravi tuleks jätkata ka hea ravivastuse korral või oleks võimalik teha ravipause, kuigi uuringutes ravi katkestamist ei käsitletud.

Kokkuvõtvalt leidis komisjon, et olemasolevas majandusanalüüsis on olulisi ebakindlusi (eelkõige BSC kulud, elukvaliteedi hinnangud ja võrdlus kliinilise praktikaga) ning enne otsuse tegemist on vajalik täiendav analüüs ja selgitused.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib taotluse üle otsustamise edasi lükata. Enne taotluse uuesti arutamist tuleb täpsustada majandusmudeli eeldusi ning võimalusel kohandada analüüs Eesti tegelikele ravikuludele. Vajadusel küsitakse täiendavaid andmeid taotlejalt ja erialaspetsialistidelt, sh sihtrühma määratlemise ja kliinilise praktika kohta.

3. KABOSANTINIIB

Taotlus: 100% patsientidele, kellel on mitte-heledarakuline neerurakk-kartsinoom RCC (RHK-10 diagnoosikood C64); agressiivsetele ja keerulistele RCC patsientidele ning patsientidele, kellel on vastunäidustused või suboptimaalne ravivastus nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooniga.

Kabosantiniib on Eestis hetkel rahastatud järgmistel juhtudel:

- kaugelearenenud staadiumis (IV) heledarakulise neerurakk-kartsinoomi raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) patsientidel teise rea ravina;
- heas üldseisundis (ECOG 0–1) patsientidel kolmanda rea ravina juhul, kui sunitiniib ja pasopaniib on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks.

Taotletakse kabosantiniibi rahastust järgneval näidustusel:

- kaugelearenenud mitte-heledarakulise RCC esimese ja teise rea raviks;
- keskmise ja halva prognoosiga (agressiivsetele ja keerulistele patsientidele) kaugelearenenud heledarakulise RCC esimese rea raviks kui immuunravi on vastunäidustatud;
- *kaugelearenenud (ka III staadium) heledarakulise RCC teise rea raviks peale nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooni kasutamist (suboptimaalne ravivastus nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsiooniga).*

Varasemad menetlused:

2019:

- Taotleti kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi (heledarakuline ja mitte-heledarakuline) raviks keskmise või kõrge riskiga eelneva ravita täiskasvanud patsientidel (esimene ravirida).
- Võrdlusravimiks oli sunitiniib, uuring CABOSUN
- Keskmise elulemus kabosantiniibi korral 26,6 kuud (95% UV 14,6 – määramata) ja sunitiniibi korral 21,1 kuud (95% UV 16,3 – 27,4), (vahe 5,5 kuud), riskisuhe 0,80 (95% UV 0,53 – 1,21, p=0,29). Elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei ilmnenud.

- Kabosantiniibi QALY sunitiniibist 0,121 võrra suurem ning kabosantiniibi ICER QALY 182 882,6 €
- Komisjon soovitas Tervisekassal taotlust mitte rahuldada. Diskussioonis toodi lisaks välja, et ravimi kasu näidati progressioonivaba perioodi pikkuses, kuid elulemuse kasu ei ole selgelt tõendatud. Lisaks, et ravimi kulutõhusus oli väga ebasoodne ning lisakulu märkimisväärne. Komisjon nentis, et taotletav ravim on praegu kättesaadav teises ravireas ning esitatud andmete põhjal ei ole põhjendatud ravimi rahastamine I reas.

2023:

- Taotleti immuunravi nivolumab kombinatsioonis kabosantiniibiga (NIVO+CABO) lisamist ravimiteenusesse 352R „Neerukasvajate kemoteraapia, 2-nädalane ravikuur“ metastaatilise/kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esmavaliku raviks.
- Komisjon soovitas Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada keskmise ja halva prognoosiga patsientidele tingimusel, et NIVO+CABO kombinatsioonravi maksumus ei ületa NIVO+IPI kombinatsioonravi maksumust (kuluneutraalsuse põhimõte).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Neeruvähk moodustab ~3% kõikidest pahaloomulistest kasvajatest, seejuures kõrgeim esinemissagedus esineb lääneriikides, esinemissageduse tipp on 60–70-aastaselt. Neerurakk kartsinoom moodustab ~90% kõikidest neeruvähi juhtudest.

2022. a diagnoositi Eestis 213-l mehel ja 140-l naisel neeru/neeruvaagnavähk.

RCC jaguneb heledarakuliseks neerurakk kartsinoomiks (ccRCC) ja mitte-heledarakuliseks neerurakk kartsinoomiks (nccRCC). ccRCC moodustab ~70–75% kõikidest RCC-dest (seejuures metastaseerunud ccRCC-sid on Eestis 12–15 patsienti aastas). nccRCC moodustab ~25–30% kõikidest RCC-dest. Papillaarne RCC (pRCC) on kõige sagedasem nccRCC alatüüp ja teine kõige sagedasem neeruvähi vorm üleüldiselt, moodustades 10–15% kõikidest RCCdest ja 40–60% kõikidest nccRCC-dest (Eestis aastas 5–8 patsienti).

Alternatiivne ravi:

Eestis on mitte-heledarakulise RCC alarühmades rahastatud:

- pRCC: esmavalikuna kasutatakse immuunravi kombinatsiooni nivolumab + ipilimumab või VEGFR-TKI-sid ehk vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori türosiinkinaasi inhibiitoreid (sunitiniib, pasopaniib; edaspidi TKI);
- chRCC: esmavalikuks on VEGFR-TKI-inhibiitor;
- kogumistoru- ja medullaarne RCC: esmavalikuks on tsütotoksiline keemiaravi, kasutades kombinatsioone tsisplatiin + gemtsitabiin, karboplatiin + gemtsitabiin või karboplatiin + paklitakseel; TKI-sid võib kasutada, kuid need ei ole standardne esmavalik;
- TA-RCC: esmavalikuks on nivolumab + ipilimumab; immuunraviks mittersobivatel patsientidel võib kasutada TKI-sid;
- klassifitseerimata RCC: kasutatakse nivolumab + ipilimumab kombinatsiooni ning immuunraviks mittersobivatel patsientidel TKI-sid;

- sarkomatoidsete omadustega nccRCC: esmavalikuks on nivolumab + ipilimumab, alternatiivina on võimalik kasutada TKI-sid.
- Nivolumabi ja ipilimumabi kombinatsioon on rahastatud kõigi eelnevalt nimetatud alatüüpide korral 1. rea raviks keskmise või halva riskitasemega patsientidel

NCCN ravijuhend:

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY ^h (IN ALPHABETICAL ORDER BY CATEGORY)		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> • Clinical trialⁱ • Cabozantinib • Cabozantinib + Nivolumab^{b,c} • Lenvatinib + Pembrolizumab^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Erlotinib + Bevacizumab^f for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)-associated RCC (HERED-RCC-D) • Everolimus/Lenvatinib • Nivolumab^{b,c} • Pembrolizumab^b • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Everolimus • Everolimus + Bevacizumab^f • Ipilimumab + Nivolumab^{b,d} (category 2B)

Eestis on metastaatilise heledarakulise RCC korral rahastatud:

- immuunravi kombinatsioon nivolumab + ipilimumab esimeses ja teises ravireas keskmise või halva riskitasemege patsientidele;
- TKI-d: sunitiniib ja pasopaniib on kättesaadavad kaugelearenenud ja metastaatilise neeruvähi korral kõikides raviridades.
- Aksitiniib on rahastatud teises ravireas patsientidele, kelle haigus on progresseerunud sunitiniibi või pasopaniibi kasutamise ajal.

NCCN ravijuhend:

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY (IN ALPHABETICAL ORDER BY CATEGORY)			
Risk	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
Favorable ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + Pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + Nivolumab^{b,c} (category 1) • Ipilimumab + Nivolumab^{b,d} (category 1) • Lenvatinib + Pembrolizumab^b (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + Avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib • Cabozantinib (category 2B) 	<ul style="list-style-type: none"> • Active surveillance^{1,2,3} • Axitinib (category 2B)
Poor/intermediate ^a	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + Pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib + Nivolumab^{b,c} (category 1) • Ipilimumab + Nivolumab^{b,d} (category 1) • Lenvatinib + Pembrolizumab^b (category 1) • Cabozantinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + Avelumab^b • Pazopanib • Sunitinib 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib (category 2B)

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY (IN ALPHABETICAL ORDER BY CATEGORY)			
Immuno-oncology (IO) Therapy History Status	Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
IO Therapy Naïve	• None	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib + Pembrolizumab^b • Cabozantinib • Cabozantinib + Nivolumab^{b,c} • Everolimus/Lenvatinib • Ipilimumab + Nivolumab^{b,d} • Lenvatinib + Pembrolizumab^b • Nivolumab^{b,c} 	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Everolimus • Lenvatinib • Pazopanib • Sunitinib • Tivozanib • Belzutifan (category 2B) • Bevacizumab^f (category 2B)
Prior IO Therapy	• None	<ul style="list-style-type: none"> • Axitinib • Belzutifan^e • Cabozantinib • Everolimus/Lenvatinib • Tivozanib 	<ul style="list-style-type: none"> • Everolimus • Ipilimumab + Nivolumab^{b,d} • Lenvatinib • Pazopanib • Sunitinib • Axitinib + Pembrolizumab^b (category 2B) • Bevacizumab^f (category 2B) • Cabozantinib + Nivolumab^{b,c} (category 2B) • Lenvatinib + Pembrolizumab^b (category 2B)

Onkoloogide hinnangul on ravivõimalused piiratud patsientidel, kellele nivolumab + ipilimumab ravi on vastunäidustatud või kliiniliselt mitteoptimaalne. Nende hulka kuuluvad:

- luu- või ajumetastaasidega patsiendid, kellel on sageli suur haiguskoormus ning kelle puhul võib immuunravi olla sobimatu bioloogiliste ja kliiniliste eripärade tõttu;

- raske ja väljendunud sümptomaatikaga RCC patsiendid, kellel haigus progresseerub agressiivselt, ravitulemused on kehvemad ning kes vajavad kiiretoimelist ravi, mida immuunravi ei pruugi võimaldada;
- suure kasvajakoomusega patsiendid mitmete metastaasidega, kelle puhul on vajalik kiire toime algus, kuna IO+IO immuunvastuse kujunemine võib võtta mitu kuud;
- autoimmuunhaigustega patsiendid, kellel on topelt-immuunravi vastunäidustatud.

Tervisekassa hinnangul on eelnevalt kirjeldatud alarühmades võimalik kasutada alternatiivina TKI-sid, eeskätt sunitiniibi ja pasopaniibi (IV staadiumi neerurakk-kartsinoomi raviks) ning teises ravireas aksitiniibi.

Tabel 1. VEGRF-TKI ravi 2025. aastal (retseptid)

	Toimeaine	Isikuid	Retsepte	Ravimeid	Retsepti kogusumma	Patsiendipo olne summa (ilma TRH)	Tervisekassa summa (ilma TRH)	Üle piirhinna summa
L01EK01 - aksitiniib		1	13	13.00	27,765.23	45.50	27,719.73	0.00
L01EX01 - sunitiniib		33	179	207.00	95,334.89	626.86	94,708.03	0.30
L01EX03 - pasopaniib		81	474	557.00	228,486.93	1,659.00	226,827.93	0.00
L01EX07 - kabosantiniib		80	448	472.00	1,549,342.68	1,568.00	1,547,774.68	0.00

Tabel 2. Ravimteenuste kasutamine 2025. aastal

Teenuse kood	Teenuse nimetus	Raviarvete arv	Isikute arv	Teenuse kogus	Teenuse summa	FFS ehk teenusepõhine summa
409R	Neerukasvaja ravi nivolumabiga, 1 mg	530	89	224409	2 428 105,38 €	2 428 105,38 €
410R	Neerukasvaja ravi ipilimumabiga, 1 mg	85	32	7681	481 675,51 €	481 675,51 €

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

SWOG 1500 (PAPMET) oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud II faasi uuring, milles võrreldi kabosantiniibi, krisotiniibi ja savolitiniibi efektiivsust sunitiniibiga metastaatilise papillaarse neerurakulise kartsinoomiga (pRCC) patsientidel, kes olid saanud ≤ 1 eelnevat raviliini (n=147). Uuring näitas, et kabosantiniib pikendas statistiliselt oluliselt progressioonivaba perioodi võrreldes sunitiniibiga (mediaan PFS 9,0 vs 5,6 kuud; HR 0,60; 95% UV 0,37–0,97; p=0,019) ning saavutas oluliselt kõrgema objektiivse ravivastuse määra (ORR 23% vs 4%; p=0,010). Krisotiniibi ja savolitiniibi ravigrupid katkestati ebaefektiivsuse tõttu (eelnev futility analüüs). Kabosantiniibiga täheldatud üldelulemuse paranemine ei olnud statistiliselt oluline (mediaan OS 21,5 vs 17,3 kuud; HR 0,83; 95% UV 0,51–1,36; p=0,46)

Tachibana et al. (2022) viisid läbi retrospektiivse analüüsi metastaatilise neeruvähi patsientidel (n=27), kes olid varem saanud immuunravi ning kellele manustati teises ravireas või hiljem kabosantiniibi. Alarühmadeks olid pRCC (n=7) ja selgerakuline RCC (ccRCC, n=20).

Kabosantiniib näitas võrreldavat efektiivsust pRCC ja ccRCC gruppides: pRCC patsientidest saavutas ravivastuse 3/7 (sh 1 CR) ehk ORR 43%, võrreldes ccRCC grupi 30% ORR-iga (p=0,65). Haiguse kontrolli määr (ravivastus või stabiilne haigus) oli pRCC grupis 100% vs ccRCC grupis 85% (p=0,54). Muutused sihtmärk-kolletes olid keskmiselt -19% vs -10% (p=0,11) pRCC vs ccRCC. Mediaan PFS kaldus olema pikem pRCC patsientidel (ei saavutatud) võrreldes ccRCC-ga (10,7 kuud; p=0,12). Mediaanset OS-i ei saavutatud kummaski grupis ning ka üldelulemuse erinevus ei olnud statistiliselt oluline (p≈0,24). Toksilisuse tõttu katkestas ravi ~57% pRCC ja 50% ccRCC patsientidest. Autorite järelalus oli, et kabosantiniib on pRCC puhul efektiivne ning tulemused sarnanevad ccRCC-ga, mis võib aidata arstidel kaaluda pRCC ravivõimalusi.

Chanza et al. (2019) viisid läbi mitmekeskuselise retrospektiivse kohortuuringu (22 keskust USA-s ja 1 Belgias), et hinnata kabosantiniibi efektiivsust metastaatilise nccRCC patsientidel (n=112). Enamusel patsientidest oli papillaarne RCC (59%), lisaks esines Xp11.2 translokatsiooniga RCC (15%), klassifitseerimata RCC (13%), kromofobne RCC (9%) ning kogumistoru RCC (4%). Üle poole patsientidest (53%) said kabosantiniibi kolmandas või hilisemas ravireas. Kabosantiniibi kasutamisel oli PFS mediaan 7,0 kuud (95% UV 5,7–9,0) ja OS mediaan 12,0 kuud (95% UV 9,2–17,0). ORR oli 27% (30/112; 95% UV 19–36) ja stabiilse haiguse saavutas 47% patsientidest, mis andis kliinilise kasu määraks ~74%. Ravivastused täheldati kõigis histoloogilistes alarühmades: nt papillaarses RCC-s ORR ~27%. Oluline on, et ravivastus ilmnes sõltumata eelnevatest raviridadest, luumetastaaside olemasolust või histoloogilisest alarühmast.

METEOR oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud III faasi uuring, milles võrreldi kabosantiniibi ja everoliimuse efektiivsust kaugelearenenud/metastaatilise ccRCC patsientidel (n=658), kelle haigus oli progresseerunud pärast ≥1 eelnevat VEGFR-TKI-ravi (enimkasutatud olid pasopaniib ja sunitiniib). Kabosantiniib parandas oluliselt üldist elulemust võrreldes everoliimusega (mediaan OS 21,4 vs 16,5 kuud; HR 0,66; 95% UV 0,53–0,83; p=0,00026). Samuti pikenes progressioonivaba elulemus märgatavalt (mediaan PFS 7,4 vs 3,9 kuud; HR ~0,51; p<0,0001) ning objektiivne ravivastus oli kabosantiniibiga kõrgem (ORR 17% vs 3%; p<0,0001). Need tulemused kinnitasid kabosantiniibi kliinilist eelist pärast TKI – ravi progresseerunud ccRCC patsientide ravis. Uuringu järelalusena soovitati kabosantiniibi uut standardravivõimalustena eelravitud edasijõudnud neeruvähi patsientidele, pidades silmas ka vajadust kõrvaltoimete hoolikaks monitoorimiseks annuse kohandamise vajaduse osas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, esitatud on ainult eelnevalt välja toodud uuringud. Tervisekassa hinnangul on väga oluline aru saada, kas ravim annab patsientidele tegelikku lisakasu võrreldes alternatiividega.

Tabel 3. Ravimite kulu võrdlus

Ravim	Pakend	Annus	Hind (€)	Kulu 28 päeva (€)	Kulu 30 päeva (€)
Kabosantiniib	Cabometyx 60 mg N30	60 mg × 1 p	■	■	■

Pasopaniib	Pazopanib Accord 400 mg N60	800 mg × 1 p (2 × 400 mg)	■	■	■
Sunitiniib	Sunitinib Accord 50 mg N28	50 mg × 1 p 4 nädalat, seejärel 2 nädalat pausi	■	■	■

*sunitiniibi 28-päeva kulu arvutati: (■ € × 4) / 6 = ■ €

**sunitiniibi 30-päeva kulu arvutati: (■ € / 28) × 30 = ■ €

Potentsiaalne lisakulu:

Eesti onkoloogid eeldavad, et Eestis on aastas 12-15 patsienti, kellel on metastaatiline ccRCC ning kellel on spetsiifiline haigustunnus (luu- või ajumetastaasid, raske ja rohke sümptomaatikaga RCC, suur kasvajakoomus või autoimmuunhaigused). Lisaks eeldatakse, et Eestis on 5-8 patsienti aastas lisaks, kellel on haruldase histoloogiaga mitte-heledarakuline RCC, sealhulgas papillaarne RCC.

Tabel 4. Taotleja prognoosist lähtuv eelarvemõju prognoos

Aasta	Ravimi hind	Patsientide arv kokku	Pakendeid aastas kokku	Lisakulu aastas kokku
2026	■	17	204	■
2027	■	23	276	■
2028	■	26	312	■

Tervisekassa toob välja, et CABOMETRYX kehtivas hinnakokkuleppes välja toodud maht ületati eelmise aasta suveks ning tagasimakse suurus oli üle ■ euro (maht ■). MLH tõi ka ise välja, et ajavahemikus 01.07.2024–30.06.2025 suurenes kabosantiniibiga ravitud patsientide arv peaaegu kahekordseks, kasvades 41 patsiendilt 75 patsiendini ehk 83%. See tähendab, et juba eelnevalt muudetud tingimustega on tekkinud olukord, kus patsientide arv on kasvanud eeldatavast kiiremini ja rohkem.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravivajaduse ja alternatiivsete ravivõimaluste üle. Tõdeti, et neerurakk-kartsinoomi patsientidel on ravivajadus olemas, kuid see varieerub sõltuvalt haiguse alatüübist ja patsiendi seisundist. Heledarakulise RCC korral on patsientidel üldiselt olemas mitmed ravivõimalused, sh esmavaliku immuunravi ning järgnevad TKI-ravid. Samas märgiti, et teatud patsientide alarühmades (nt immuunraviks mittesobivad või halva üldseisundiga patsiendid) on ravivalikud piiratumad. Mitte-heledarakulise RCC korral on ravivõimalused samuti olemas, kuid nende efektiivsus on tagasihoidlikum ja kliiniline vajadus võib olla mõnevõrra suurem.

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Toodi esile, et olemasolev kliiniline tõendusmaterjal on piiratud ning põhineb peamiselt II faasi uuringutel ja retrospektiivsetel analüüsidel. Kuigi mõningane kasu on näidatud progressioonivaba perioodi ja ravivastuse osas, ei ole üldelulemuse paranemine olnud statistiliselt oluline. Lisaks märgiti, et mitte-heledarakulise RCC alarühmades on andmed eriti piiratud ning uuringutulemuste põhjal ei ole võimalik teha kindlaid järeldusi ravimi eelise kohta võrreldes olemasolevate ravivõimalustega.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei ole võimalik hinnata ravimi kulutõhusust ega võrrelda seda olemasolevate ravivõimalustega. Arutelu rõhutati, et tegemist on olulise puudusega otsuse tegemisel. Lisaks toodi esile, et kabosantiniibi kasutus ja patsientide arv on viimastel aastatel oluliselt kasvanud, mis viitab märkimisväärsele ja kasvavale eelarvemõjule. Komisjon leidis, et ilma kulutõhususe hinnanguta ei ole võimalik põhjendada ravimi täiendavat rahastamist laiendatud näidustusel.

Komisjon arutles ka võimalike edasiste sammude üle. Leiti, et enne lõpliku otsuse tegemist oleks vajalik saada täiendavat infot ravimi majandusliku mõju kohta ning kaaluda hinnaläbirääkimisi, arvestades ravimi juba laialdast kasutust ja eelarvemõju.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib taotluse üle otsustamise edasi lükata ning kuulata ära tootja seisukohad, sh võimaliku hinnakokkuleppe muudatuse osas.

4. AKALABRUTINIIB

Taotlus: soodustusega 100%, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (RHK-10 järgi C91.1) raviks

Käesolevalt taotletakse hüvitamist uuele alamrühmale: patsientidele ilma del(17p) või TP53 mutatsioonita kombinatsioonis venetoklaksiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline lümfotsüüt leukeemia (KLL; diagnoosikood C91.1) on B-rakkudest lähtuv pahaloomuline verehaigus ning üks levinumaid verevähi vorme. Haigust iseloomustab küpsete, kuid funktsionaalselt defektsete B-lümfotsüütide kuhjumine. Enamik patsiente on diagnoosimisel asümptomaatilised, kuid esineda võivad lümfisõlmede suurenemine, spleno- ja hepatomegalia ja mitte-spetsifilised B-sümptomid: pikaajaline palavik ilma infektsioonita, kaalulangus ning öine higistamine. Osadel patsientidest tekib hüpogammaglobulineemia ja autoimmuunne hemolüüs.

KLL esineb peamiselt keskealistel ja eakatel, keskmine haigestumisiga on ~70 aastat. KLL-i esmasjuhtusid oli Eestis 2018.-2022. aastal keskmiselt 115.

Haiguse kulg on väga varieeruv ning elulemus võib ulatuda kuudest aastakümneteni. KLL-i peetakse ravimatuks haiguseks ning enamikul sümptomaatilistest patsientidest tekib haiguse retsidiiv.

Alternatiivne ravi:

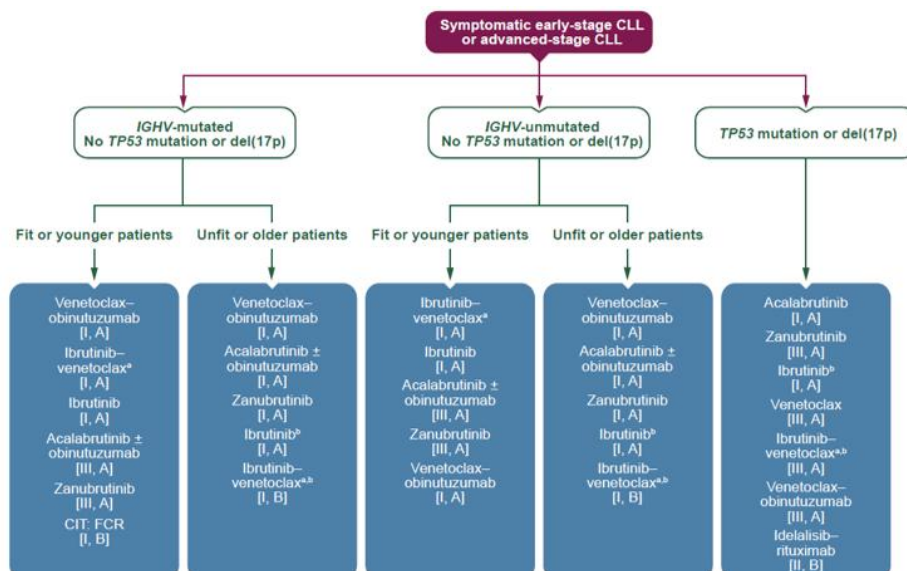
Olulisim prognoosifaktor on IGHV mutatsiooni staatus: IGHV(~ 40%) mutatsioonita haigus on seotud kiirema progresseerumisega, lühema ajaga esimese ravini ja halvema elulemusega. Samuti on ebasoodsa prognoosiga TP53 mutatsioonid (10% ravimata KLLi puhul), mis võivad esineda iseseisvalt või koos 17p deletsiooniga ning on seotud lühema progressioonivaba

perioodi ja üldise elulemusega (PFS ja OS). TP53 mutatsioonide sagedus suureneb haiguse progresseerumisel (25-50% r/r KLLi puhul).

KLL-i ravis on traditsioonilise immuunkemoterapia roll viimastel aastatel vähenenud ning ravijuhised eelistavad üha enam sihtmärkravimeid. Esmase ravivaliku määramisel lähtutakse haiguse molekulaarsest ja tsütogeneetilisest riskiprofilist, eeskätt TP53 ja IGHV mutatsiooni staatusest, samuti patsiendi üldseisundist ja kaasuvatest haigustest.

Rahvusvaheline ESMO (2024) ravijuhis on nüüdseks juba vananenud ega sisalda akalabrutiniibi+venetoklaksi+/-obinutuzumabi kombinatsiooni soovitus. NCCN-i ravijuhis (V1.2026) soovitab akalabrutiniibi.

Akalabrutiniib on soovitatud varem ravimata kroonilise lümfotsüüt leukeemiaga täiskasvanud patsientide raviks: (1) kombinatsioonis venetoklaksiga ja obinutuzumabiga või ainult venetoklaksiga ning (2) monoterapijana või kombinatsioonis ainult obinutuzumabiga. Praegu on akalabrutiniib hüvitatud monoterapijana piiratud alamrühmas del(17p), TP53 mutatsiooni või del(11q) esinemisel.



Joonis 1. ESMO ravivaliku skeem KLL-i esmaseks raviks

EVIDENCE BLOCKS FOR CLL/SLL WITHOUT del(17p)/TP53 MUTATION: FIRST-LINE THERAPY		EVIDENCE BLOCKS FOR CLL/SLL WITH del(17p)/TP53 MUTATION*	
Preferred Regimens		First-line Therapy	
Acalabrutinib	■	Acalabrutinib	■
Acalabrutinib/Obinutuzumab	■	Acalabrutinib/Obinutuzumab	■
Venetoclox/Obinutuzumab	■	Zanubrutinib	■
Venetoclox/Acalabrutinib	■	Venetoclox/Obinutuzumab	■
Venetoclox/Acalabrutinib/Obinutuzumab	■	Venetoclox/Acalabrutinib/Obinutuzumab (MRD-guided)	■*
Zanubrutinib	■	Venetoclox/Zanubrutinib (MRD-guided)	■*
Other Recommended Regimens		Other Recommended Regimens	
Venetoclox/Ibrutinib (fixed duration)	*	Venetoclox/Ibrutinib	■
Venetoclox/Ibrutinib (MRD-Guided)	*		
Useful in Certain Circumstances		Useful in Certain Circumstances	
Venetoclox/Zanubrutinib (MRD-guided)	■*	Ibrutinib	■
Ibrutinib	■	HDMP/Obinutuzumab	■
Ibrutinib/Obinutuzumab	■	HDMP/Rituximab	■
Ibrutinib/Rituximab	■	Obinutuzumab	■
Fludarabine/Cyclophosphamide/Rituximab (FCR)	■		
Bendamustine/Obinutuzumab	■		
Bendamustine/Rituximab	■		
Chlorambucil/Obinutuzumab	■		
Obinutuzumab	■		
HDMP/Obinutuzumab	■		
HDMP/Rituximab	■		

Joonis 2. NCCN ravijuhis (Evidence blocks)

Eestis on KLL-i esimese rea raviks soodustatud tervishoiuteenuste loetelu kaudu kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur 321R, ravi obinutuzumabiga teenus 257R ning soodusravimite loetelu kaudu järgnevad toimeained:

- BTK-inhibiitorid: ibrutiniib/ akalabrutiniib/ zanubrutiniib monoteraapiana del 17p / T53 / del 11q puhul;
- BCL-2 inhibiitorid: venetoklaks+ibrutiniib, venetoklaks+obinutuzumab (fludarabiini vastunäidustusel).

Tabel 1. Tervisekassa statistika hüvitatud ravimite kasutajate kohta aastates 2020-2025, KLL diagnoosiga C91.1

Pt arv diagnoosiga C91.1	Aasta					
	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Toimeaine						
ibrutiniib	67	137	77	67	96	104
akalabrutiniib	0	0	15	41	62	58
zanubrutiniib	0	0	0	0	0	5
venetoklaks	19	40	73	82	105	117
*obinutuzumab 257R	17	6	20	28	38	31
*keemia 321R	96	97	81	61	44	27
Kõik soodusravimid	160	299	303	355	374	362

*Tervishoiuteenused (teised on soodusravimite nimekirja ravimid)

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Akalabrutiniib inhibeerib BCR-signalisatsiooni BTK kaudu, venetoklaks indutseerib apoptoosi BCL-2 inhibeerimise teel ning obinutuzumab elimineerib CD20-positiivsed B-rakud immuunvahendatud mehhanismide kaudu. Selle kombinatsiooni kasutamist KLL esimese rea raviks on uuritud III faasi avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus AMPLIFY(N=867). Patsiendid said akalabrutiniibi pluss venetoklaksi (AV, n=291), akalabrutiniibi pluss venetoklaksi ja obinutuzumabi (AVO, n=286) või uurija valitud kemoimmuunravi (FCR/BR, n=290, kas FCR [fludarabiin, tsüklofosfamiid ja rituksimab] või BR [bendamustiin ja rituksimab]). Uuringusse AMPLIFY kaasati ilma del(17p) või TP53 mutatsioonita varem ravimata KLL-iga patsiendid alates 18 aasta vanusest, ECOG staatusel 0-2 ja CIRS-G <6 üle 65-aastastel patsientidel. Keskmine vanus oli 59,9 aastat, 59% oli ilma IGHV mutatsioonita.

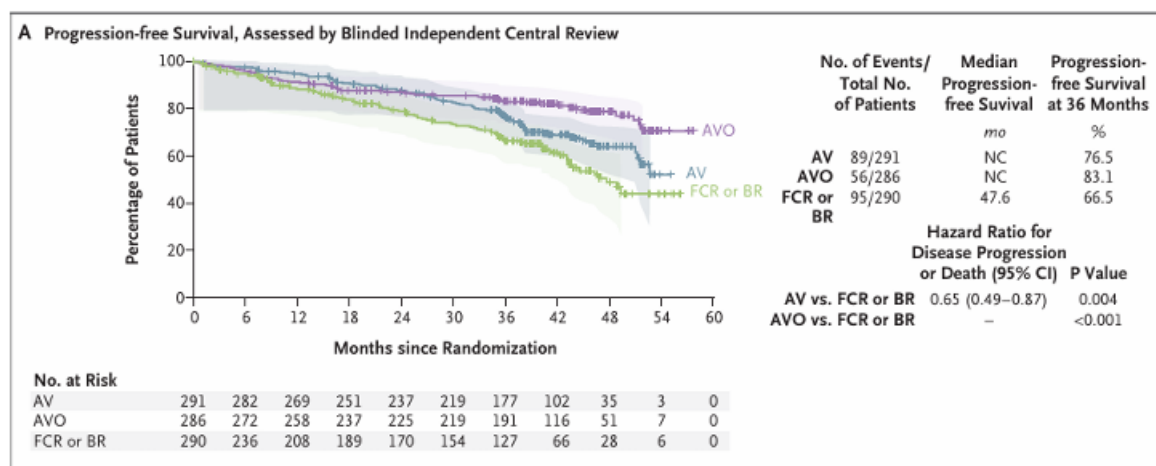
Esmane tulemusnäitaja akalabrutiniibi kliinilises uuringus oli PFS ning teisene tulemusnäitaja oli OS.

Tabel 2. AMPLIFY tulemused (mediaanne jälgimisaeg 40,8 kuud)

	AV (n=291)	AVO (n=286)	FCR/BR (n=290)
Esmane tulemusnäitaja, progressionivaba periood			
mediaan (kuud)	NA	NA	47.6

	AV vs FCR/BR: HR 0,65 (95% UI 0,49- 0,87; p=0,004)	AVO vs FCR/BR: HR 0,4265 (95% UI 0,30- 0,59; p<0,0001)	-
36-kuu %	77%	83%	67%
Teisesed tulemusnäitajad, üldine elulemus (andmed ebaküpsed)			
	57,8	NA	NA
mediaan (kuud)	AV vs FCR/BR: HR 0,33 (95% UI 0,18- 0,56; p < 0,001)	AVO vs FCR/BR: HR 0,76 (95% UI 0,49-1,18)	
36-kuu %	94%	88%	86%
Teisesed tulemusnäitajad, MRD- (<10⁻⁴)			
% ravi lõpus, ITT	34%	67%	46%
Tõsised kõrvaltoimed (SAEs)			
%	25%	38%	27%

Akalabrutiniib + venetoklaks ja ibrutiniib + venetoklaks fikseeritud kestusega kombinatsioonravide usaldusväärseid võrdlusandmeid ei ole. Tuleb mainida ka, et ibrutiniib + venetoklaks uuring PCYC-1142-CA kaasas nii del 17p/TP53 mutatsiooniga kui ka ilma ning muteerumata ja muteeritud IGHV-ga patsiente.



Joonis 3. APLIFY uuringu üldine elulemus

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tootja esitas kulude võrdluse analüüsi, mille järgi akalabrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioon on soodsam kui ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioon ja pisut kallim kui venetoklaksi ja obitunuzumabi kombinatsioon.

Tabel 3. Taotleja analüüs: raviskeemide kulu ühe patsiendi kohta aastas

	Akalabrutiniib + venetoklaks	Ibrutiniib + venetoklaks	Obitunuzumab + venetoklaks
--	---------------------------------	-----------------------------	-------------------------------

Ravimite kulud (koos manustamiskuludega)	■ €	80 761 €	70 952 €
Kõrvaltoimete kulud	868 €	1 265 €	2 272 €
Kokku kulud	■ €	82 026 €	73 224 €
Kulude vahe (vs AV)		■ €	■ €

Analüüsiks kasutas taotleja akalabrutiniibi konfidentsiaalselt hinda ning raviminfo.ee hindu teiste ravimite kohta.

Tervisekassa tegi kulude analüüsi konfidentsiaalsete hinnaleppete hindadega ning vaatas nii mutatsiooniga kui ka ilma mutatsioonita patsientide esimese rea ravimite kulusid. Kuna tabel sisaldab peamiselt konfidentsiaalseid hindu, on see protokollist välja jäetud.

Potentsiaalne lisakulu:

Tootja esitatud prognoosi kohaselt diagnoositakse Eestis igal aastal ligikaudu 115 uut KLL juhtu, millest 82% on ilma vastavate mutatsioonideta. Akalabrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioonravi on soodsam kui venetoklaksi ja ibrutiniibi kombinatsioonravi, kuna akalabrutiniib on soodsam kui ibrutiniib ning ravitsüklite arv on akalabrutiniibi puhul 14 ja ibrutiniibi puhul 15. Samas on kombinatsioonravi oluliselt kallim kui ibrutiniibi, akalabrutiniibi või zanubrutiniibi monoterapia ning ka kallim kui venetoklaksi ja obinutuzumabiga kombinatsioonravi. Taotlusega ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi. Turuosa ning lisakulu (st milliste ravimite arvelt turuosa tekiks) on keeruline prognoosida. Juhul kui turuosa tuleks peamiselt ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioonravi arvelt, kaasneks sellega sääst.

Tabel 4. Tootja jaemüügi mahu prognoos (hetkel kehtiva konfidentsiaalse hinnaga)

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
KLL-iga patsientide arv Eestis	115	115	115	115
AV raviks sobilike patsientide arv	94	94	94	94
AV turuosa	40%	50%	60%	70%
AV ravi saavate patsientide arv	38	47	57	66
Akalabrutiniib 100 mg (N60) pakendite arv				
I aasta	245,6	306,9	368,3	429,7
II aasta	0,0	245,6	306,9	368,3
Kokku	245,6	552,5	675,3	798,1
Jaemüügi maht (EUR)	■	■	■	■

Turuosa ning lisakulu (st milliste ravimite arvelt turuosa tekiks) on keeruline prognoosida. Juhul kui turuosa tuleks peamiselt ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioonravi arvelt, kaasneks sellega sääst.

Diskussioon:

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravis on viimastel aastatel toimunud oluline areng ning patsientidele on kättesaadavad mitmed sihtmärkravimid ja kombinatsioonaravid, mistõttu on katmata ravivajadus tagasihoidlik. Tegelik ravivalik sõltub kliinilisest praktikast, patsiendi profiilist ja raviskeemide kättesaadavusest. Ravijuhendites käsitletakse erinevaid raviskeeme võrdväärsete ravivõimalustena. Komisjon

pidas oluliseks täpsustada, milliseid raviskeeme Eestis tegelikkuses eelistatakse, kuid vastavad andmed ja eksperthinnang ei olnud arutelu hetkeks veel kättesaadavad. Tervisekassa statistika järgi kasutab venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooni 28 patsienti ning venetoklaksi ja ibrutiniibi kombinatsiooni 49 patsienti. Komisjon leidis, et kuigi akalabrutiniibi kombinatsioonravi efektiivsus on tõendatud võrreldes kemoimmuunraviga, puuduvad usaldusväärsed otsesed võrdlusandmed teiste tänapäevaste kombinatsioonidega, eeskätt venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et eelarvemõju on keeruline prognoosida, kuna see sõltub sellest, milliseid raviskeeme uus kombinatsioon praktikas asendama hakkab. Arutelus toodi välja, et Eestis on kasutusel odavam alternatiiv – venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsioon –, kuid ei ole selge, kas akalabrutiniibi kombinatsioon on sellest efektiivsem. Lisaks märgiti, et raviskeemide tegelik kestus (eelkõige monoterapiate korral) võib praktikas erineda, mis mõjutab oluliselt kulusid ning lisab ebakindlust eelarvemõju hinnangusse. Komisjon soovitas Tervisekassal analüüsida reaalelu patsientide andmeid.

Komisjon leidis, et kuna puudub tõendus akalabrutiniibi kombinatsiooni parema efektiivsuse kohta võrreldes olemasolevate ravivõimalustega, on põhjendatud samaväärne hinnatase võrreldes olemasoleva odavaima alternatiiviga.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada, eelistatult tingimustel, mis tagavad kuluneutraalsuse võrreldes venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsiooniga.

5. LISAKÜSIMUSED: TAGRISSO, ATH RAVIMITE VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSED

OSIMERTINIIB

Ravimikomisjoni otsus ja kulutõhususe piirmäärad:

Osimertiniib (Tagrisso) on soodusravimite loetelus rahastatud järgmistel näidustustel:

- **ADAURA** – adjuvantne ravi pärast kirurgilist resektsiooni täiskasvanud patsientidel, kellel on EGFR-mutatsiooniga (Ex19del või L858R) varases staadiumis (IB–IIIA) mitteväikerakk-kopsuvähk.
- **AURA** – jätkuravi pärast varasema EGFR-türosiinkinaasi inhibiitori ravi ebaõnnestumist T790M-positiivse EGFR-mutatsiooniga lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi korral.
- **FLAURA** – esmavaliku monoterapiat EGFR-mutatsiooniga (Ex19del või L858R) lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

FLAURA näidustusel lisati ravim soodusravimite loetellu 2023. aasta jaanuaris. Taotluse aluseks oli FLAURA uuring, milles võrreldi osimertiniibi monoterapiat EGFR-TKI standardraviga (gefitiniib või erlotiniib) patsientidel, kes ei olnud varem kaugelearenenud haiguse tõttu ravi saanud. Uuringus oli progressioonivaba perioodi mediaan osimertiniibi rühmas 18,9 kuud (95% UV 15,2–21,4) ning standardravi rühmas 10,2 kuud (95% UV 9,6–

11,1) (HR 0,46; p<0,001). Hiljem avaldatud andmete põhjal oli üldelulemuse mediaan osimertiniibi rühmas 38,6 kuud (95% UV 34,5–41,8) ning standardravi rühmas 31,8 kuud (95% UV 26,6–36,0) (HR 0,80; p=0,046).

Tervisekassa hinnangus leiti, et taotleja analüüsis eeldati liiga suurt osimertiniibi kasutamist teises ravireas. Kui mudelis arvestada realistlikuma hinnanguga (12–18% patsientidest), kujuneks ICER väärtuseks 58 798–65 185 €/QALY. Tervisekassa hinnangul oleks ravimi rahastamine varasemas ravireas põhjendatud juhul, kui täiendkulu tõhususe määr jääb alla 40 000 €/QALY.

Osimertinib (2L T790M+)%	33	34	35	36	37	38	39	40
ICER QALY	42 830	41 765	40 701	39 636	38 571	37 507	36 442	35 378

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 12.10.2022.

Diskussioon – 12.10.2022

Ravimikomisjon leidis, et ravimi efektiivsusandmed on head ning ravivajadus olemas. Komisjon märkis, et teises ravireas osimertiniibi kasutavate patsientide osakaal jääb tõenäoliselt 30–40% vahele ning selle eelduse korral võib ravi pidada kulutõhusaks. Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Juhatuse 26.10.2022 otsuse kohaselt jäi ravimi kulutõhusus esimese ravirea näidustusel võrreldes TKI kasutamisega vahemikku 32 152 – 42 830 €/QALY. Kulutõhususe piirmäär otsuses eraldi välja ei ole toodud.

Diskussioon – 25.02.2026

Tagrisso nr 1 (LAURA):

- *Monoteraapiana 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 platiinapõhise keemiaravi ja kiiritusravi ajal või järgselt.*
- *Efektiivsuse ja ohutuse 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. Üldise elulemuse (OS) tulemused olid vaheanalüüsi hetkel ebaküpsed (HR 0,81; 95% UV 0,42– 1,56; p=0,530), statistilist olulisust ei saavutatud. 36 kuu elulemus oli osimertiniibi grupis kõrgem kui platseebogrupis - vastavalt 84% (95% UV 75- 89) vs 74% (95% UV 57-85).*
- *Taotleja analüüsi kohaselt saavutati osimertiniibi kasutamisel ligikaudu 1,56 täiendavat QALY-t ning ICER kujunes ligikaudu 126 000 eurot QALY kohta. Komisjon pidas põhjendatuks taotleja poolt kasutatud 30-aastast ajahorisonti, arvestades patsientide suhteliselt pikka eeldatavat elulemust.*
- *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.*

Tagrisso nr 2 (FLAURA2):

- Taotletakse hüvitamist 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 hetkel juba rahastatud monoteeraapiana
- FLAURA2 uuringu lõplikud OS tulemused esitati 2025. aastal ülemaailmsel kopsuvähi konverentsil (World Conference on Lung Cancer 2025). Lõppanalüüs näitas, et mediaanne OS oli 47,5 kuud osimertiniibi ja keemiaravi kombinatsioonrühmas ning 37,6 kuud osimertiniibi monoteeraapia rühmas (10-kuuline mediaanse OS-i pikenemine kombinatsioonravi rühmas). Surmarisk vähenes kombinatsioonrühmas ca 23% võrreldes monoteeraapiaga (HR 0,77; 95% UV 0,61–0,96; p = 0,02).
- Ravimikomisjon leidis, et osimertiniibi kombinatsioonravi võrreldes monoteeraapiaga annab patsientidele täiendavat kliinilist kasu, mis väljendub eelkõige progressioonivaba perioode pikenedes ning võimalikus üldelulemuse paranemises.
- Komisjon arutles mudelis kasutatud eelduste üle ning leidis, et kõige realistlikumaks võib pidada Tervisekassa analüüsis esitatud stsenaariumi, milles kasutatakse 20-aastast ajahorizonti ning korrigeeritud üldelulemuse ekstrapoleerimist ja kasulikkusväärtusi. Antud stsenaariumi korral kujunes ICER väärtuseks ligikaudu 37 000 eurot QALY kohta (0,294 QALY), mis ületab komisjoni hinnangul põhjendatuks peetavat kulutõhususe sihttasemet 20 000 eurot QALY kohta.

Taotleja tagasiside:

Taotleja palub Ravimikomisjonil üle vaadata ravimi Tagrisso taotluste (uuringud LAURA ja FLAURA2) seatud kulutõhususe piirmäärad.

1. TAGRISSO (osimertiniib) monoteeraapiana 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 platiinapõhise keemiaravi ja kiiritusravi ajal või järgselt (LAURA).

Taotleja palub aktsepteerida uuringu LAURA korral kulutõhususe piirmääraks 40 000 €/QALY , sest tegemist on sarnase patsientide grupiga haiguse leviku ja opereeritavuse alusel (mitteresetseeritav NSCLC III staadium) ja varasemalt on selline piirmäär aktsepteeritud.

Selgituseks võrdleb taotleja käesoleva taotluse näidustust juba soodustatud ravi valikuga samaväärsel patsientide grupil.

- Tagrisso (osimertiniib) on LAURA uuringu tulemustel näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on EGFR 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni 2 asendusmutatsioonid (L858R) ning kelle haigus ei ole progresseerunud platiinapõhise keemiaravi ja kiiritusravi ajal või järgselt.
- IMFINZI (durvalumab) monoteeraapia on Tervishoiuteenuste loetellu (kopsukasvajate kemoteeraapiakuur, kood 265R) lisatud 2019. aastal kulutõhususe lävendiga ICER <40 000 €/QALY lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerub PD-L1 \geq 1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi (CRT) progresseerunud.

Mõlemad eelpooltoodud näidustused on sarnasele patsiendi grupile haiguse leviku ja opereeritavuse alusel (mitteresetseeritav NSCLC III staadium). Erinevus on ainult sihtmärk

mutatsioonis, mida raviga mõjutatakse. Ravi valiku CRT järgselt määrab haiguse EGFR mutatsiooni ja PD-L1 staatus.

Mõlemal juhul on tegemist sihtmärgistatud elulõpuraviga. Patsiendi haiguse progresseerumisel nende ravivalikute järgselt on kasutada ainult palliatiivne keemiaravi. EGFR-mutatsiooni esinemise korral on tegemist agressiivse kuluga haigusega.

ESMO varajase ja lokaalselt levinud NSCLC juhised ei soovita kasutada immuunkontrollpunkti inhibiitoreid (ICI) pärast CRT-d patsientidel, kellel esinevad EGFR-mutatsioonid.

Tabel 1. ESMO ravijuhis

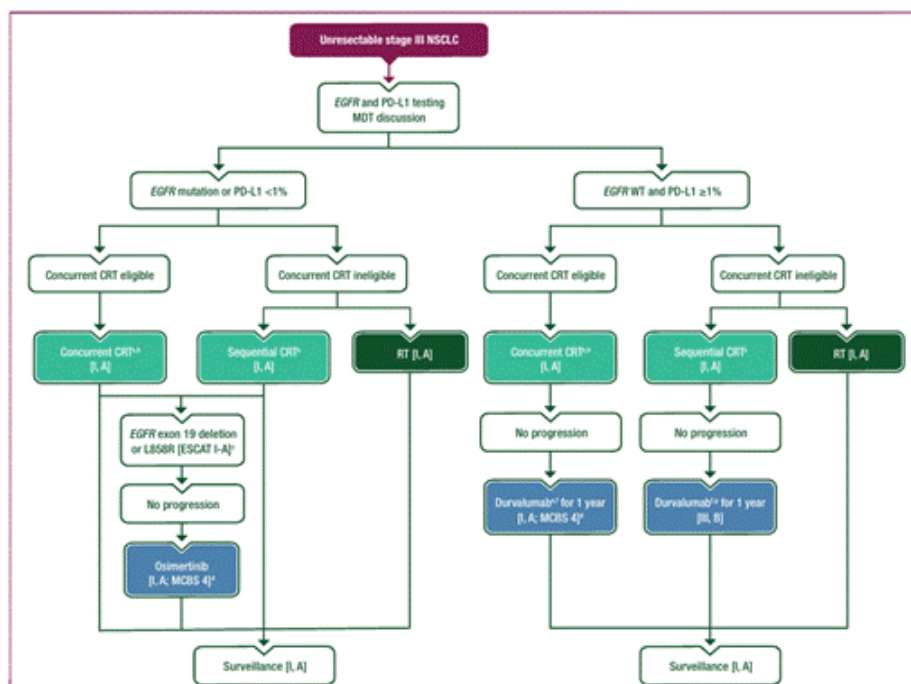


Figure 3. Management of unresectable stage III NSCLC.

2. TAGRISSO (osimertiniib) kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga lokaalselt levinud või metastaatilise mitte - väikerakk kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid (FLAURA2).

Taotleja palub aktsepteerida FLAURA2 korral kulutõhususe piirmäära 40 000 €/QALY, sest tegemist on metastaatilises staadiumis oleva vähiga ja patsientide jaoks viimase ravivõimalusega ehk ravimi soodustuse kriteeriumite kohaselt nn elulõpu raviga. Lisaks juhib taotleja tähelepanu, et juba soodustatud näidustuse (FLAURA) korral samadele patsientidele aktsepteeriti ICER 40 000 €/QALY lävendit (FLAURA Tervisekassa hinnangus).

FLAURA2 näidustuse soodustamisel patsientide arv ei muutu, kuid kahe aasta pärast on paljud patsiendid ravil pikemalt, kui nad oleks ravil FLAURA näidustusel. Parem tulemus toob kaasa ka lisakulu, kuid see on kulutõhususe arvutamisel arvesse võetud.

Tabel 2. Taotleja Tagrisso patsientide ja pakendite prognoos

Näidustus	Pakkide arv, al juuli 2026	Pakkide arv, 2027	Pakkide arv, 2028	Pakkide arv, 2029
ADAURA	774	865	956	956
AURA3				
FLAURA				
LAURA	12	96	180	192
FLAURA2	0	0	61	122
Total	786	961	1197	1270

Diskussioon:

Komisjon arutles kulutõhususe piirmäärade üle. Arutus käsitleti, kas senine 20 000 €/QALY piirmäär on antud näidustuste puhul põhjendatud või tuleks lähtuda 40 000 €/QALY tasemest. Märkigi, et varasemates otsustes on metastaatilise haiguse korral lähtutud 40 000 €/QALY piirmäärast ning komisjon ei pidanud põhjendatuks sellest lähenemisest kõrvale kalduda.

FLAURA2 näidustuse puhul leiti, et tegemist on metastaatilise haigusega ning seetõttu on põhjendatud lähtuda 40 000 €/QALY piirmäärast, kooskõlas varasema otsustuspraktikaga. Kuigi patsientide elulemus on viimastel aastatel paranenud ning ületab varasemalt kasutatud elulõpuravi ajalist piiri, ei peetud põhjendatuks piirmäära 20 000 €/QALY tasemele viimist.

LAURA näidustuse puhul toodi esile, et tegemist on varasema haiguse staadiumiga, kus patsientide eeldatav elulemus on pikem ning ravi käsitletakse pigem varajase haiguse ravina, kus patsiendil on potentsiaal tervistuda. Seetõttu peeti põhjendatuks jätkuvalt lähtuda 20 000 €/QALY piirmäärast.

Komisjon arutles ka tootja esitatud patsientide ja pakendite prognoosi üle (kaalutud hinnapakumise alus), mis esitati, kuna sama diagnoosikoodi tõttu pole võimalik siduda tagasimakseid konkreetse ravireaga. Komisjon leidis, et antud prognoos on väga ebakindel ning väikse patsientide arvu tõttu LAURA ja FLAURA2 näidustusel mõjutab iga patsient prognoosi ning seega ka ravimi hinda olulisel määral ning seetõttu ei saa antud prognoosi hinnaarvutustel aluseks võtta.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluste üle otsustamisel lähtuda järgmistest kulutõhususe piirmääradest: FLAURA2 näidustuse puhul 40 000 €/QALY ning LAURA näidustuse puhul 20 000 €/QALY.

ATH RAVIMITE VÄLJAKIRJUTAMINE

Taotlus: Eesti Psühhiaatrite Selts on esitanud ettepaneku viia lisdeksamfetamiini (LDX) soodustingimused kooskõlla Eesti aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) ravijuhisega selliselt, et ravim oleks soodustusega kättesaadav võrdsetel alustel metüülfenidaadiga (MF) ehk I ravivalikus.

Tabel 1. Eesti ATH ravijuhis

Toimeaine	Staatus	Lapsed ja noorukid (6-18)	Täiskasvanud
<u>Metüülfenidaat</u>	Pikatoimeline: hüvitatav 75%	Esmavalik	Esmavaliku variant
	<u>Lühitoimeline:</u> turustatakse, ei ole hüvitatud <u>Terk</u> poolt	esmavalik	lisaravim
<u>lisadeksamfetamiin</u>	<u>Adixemin, Elvanse</u>	Teine valik	Esmavaliku variant
<u>deksamfetamiin</u>	01.04.2026	Alternatiiv, kui LDX on talumatu	
<u>atomoksetiin</u>	75% kui MF ebaefektiivne v talumatu	Kolmas valik või lisaravim	
<u>klonidiin</u>	Müügiloata	Kolmas valik v lisaravim	

Kõik eelnimetatud ravisoovitused põhinevad efektiivsusandmetel, mille tõendatuse aste on väga madal. Ravijuhise soovitused ei arvesta majanduslike mõjudega ega ole eeltingimuseks ravimite hüvitamisel.

Taustainfo:

Tulenevalt ravimikomisjoni 10.07.2024 koosoleku otsusest lisati alates 1.10.2024 Tervisekassa ravimite loetellu 75%/90% soodusmääraga LDX sisaldavad ravimid ATH (F90.0, F90.1) näidustustel järgmistel väljakirjutamise tingimustel:

„ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi ja atomoksetiini hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga osutunud ebaefektiivseks, põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele ravimid on dokumenteeritult meditsiiniliselt vastunäidustatud. Lisaks laieneb soodustus patsientidele, kelle ravi lisadeksamfetamiindimesülaadiga on Tervisekassa rahastusel alustatud enne 01.10.2024.“

Otsus tulenes aastase ravi kaalutud keskmise maksumuse võrdlustest: MF 339,78 eurot, atomoksetiin 813,10 eurot ja LDX 926,37 eurot.

Ravimikomisjoni 12.03.2025 otsusest lähtuvalt lisandusid alates 1.04.2026 Tervisekassa ravimite loetellu deksamfetamiini sisaldavad ravimid, hüvitamise otsus tehti kuluminiimeerimise põhimõttel võrdluses LDX-ga ning tehti ettepanek sellega sarnaste väljakirjutamise tingimuste kehtestamiseks:

„ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi ja atomoksetiini hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga osutunud ebaefektiivseks, põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele ravimid on dokumenteeritult meditsiiniliselt vastunäidustatud.“

Tervisekassa hinnang:

Alates 1.01.2025 kehtestati LDX sisaldavatele ravimitele toimeainepõhised piirhinnad ning lisandunud konkurentsist tulenevalt on ravimite omavaheline hinnasuhe muutunud:

aastase ravi kaalutud keskmised maksumused: MF 328,82 eurot, atomoksetiin 792,31 eurot ja LDX 786,25 eurot. Kuna deksamfetamiini otsus on tehtud hiljaaegu, siis selle vastuvõetud hinnatase ei ületa LDX tänast hinda.

ATH ravijuhise soovitusel lastele/noorukitele ning täiskasvanutele on erinevad. Kehtivad LDX soodustingimused on kõigile vanusegruppidele ühised. Eesti Psühhiaatrite Seltsi ettepanekut saaks ravijuhisest lähtuvalt rakendada üksnes täiskasvanute ravi aspektist.

MF sisaldavaid ravimeid on 2025. aastal kasutanud 8235 20-aastast ja vanemat isikut. Tervisekassa vastav kulu 1,07 miljonit eurot. LDX on 2025. aastal saanud 2811 20-aastast ja vanemat patsienti, Tervisekassa kulu vastavalt 1,01 miljonit eurot. LDX on täna hinna poolest Tervisekassa jaoks 2,4 korda kallim kui MF. Psühhiaatrid mõnavad, et muuhulgas arvestatakse konkreetse patsiendi ATH ravistrateegia koostamisel ka patsiendi enda soovidega. Hinnalt soodsama MF kasutamise osakaal võib sellest tulenevalt hakata oluliselt kahanema ning täiskasvanute ATH ravikulud võivad kasvada kuni 1,5 miljoni euro võrra aastas, võttes arvesse ATH ravimite 2025. aasta hüvitamise kulusid ning hinnaerinevust. Toodud summa võib järgnevate aastate lõikes oluliselt suurened, kuna ATH ravile lisanduvate patsientide arv on jätkuvalt kasvamas. Puuduvad analüüsid, mis võimaldaksid hinnata tekkida võiva lisakulu põhjendatust ning vastavust ravikindlustuse süsteemi rahalistele vahenditele.

Tervisekassa toetab atomoksetiini eelneva kasutuse nõude eemaldamist LDX soodustamise tingimustest, kuna LDX ja atomoksetiin on täna hüvitatavad ligikaudu võrdväärsetel hinnatasemel. Tervisekassa ei toeta MF eelneva kasutuse nõude eemaldamist LDX soodustamise tingimustest, kuna 10.07.2024 toimunud ravimikomisjoni arutelul leiti, et kliinilise efektiivsuse osas ei ole LDX eelis MF ees tõendatud ja ravimeid võib pidada ATH ravis samaväärseteks. Küll aga on LDX 2,4 korda kallim kui MF ning andmed tekkiva lisakulu põhjendatuse osas puuduvad.

Tervisekassa teeb lisaks ettepaneku lisada LDX esmaste väljakirjutajate hulka ka laste- ja noorukitepsühhiaater, sarnaselt teistele ATH näidustusel soodustatavatele ravimitele. Tervisekassa teeb ettepaneku eelnimetatud tingimusi laiendada ka deksamfetamiinile, mis on kuluneutraalne LDX-ga võrreldes.

Ettepanekud LDX, deksamfetamiini, MF või atomoksetiini sisaldavate ravimite soodustusega väljakirjutamise tingimuste kehtestamiseks:

LDX: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril ja psühhiaater- laste- ja noorukitepsühhiaatril patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadiga osutunud ebaefektiivseks, põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele see ravim on dokumenteeritult meditsiiniliselt vastunäidustatud. Lisaks laieneb soodustus patsientidele, kelle ravi lisdeksamfetamiindimesülaadiga on Tervisekassa rahastusel alustatud enne 01.10.2024. Metüülfenidaadi efektiivsus on hinnatav 6-nädalase perioodi jooksul kasutamisel adekvaatses annuses.

Deksamfetamiin: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril ja psühhiaater-laste- ja noorukitepsühhiaatril patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadiga osutunud ebaefektiivseks, põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele see

ravim on dokumenteeritult meditsiiniliselt vastunäidustatud. Metüülfenidaadi efektiivsus on hinnatav 6-nädalase perioodi jooksul kasutamisel adekvaatses annuses.

MF 20-aastastel ja vanematel patsientidel: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril ja psühhiaater-laste- ja noorukitepsühhiaatril järgmistel tingimustel: esineb mõõdukas kuni raske funktsionaalne kahjustus vähemalt kahes olukorras (sotsiaalne, akadeemiline ja/või tööalane tegevus), haigus mõjutab konkreetse inimese elu mitmeid aspekte ning viide haiguse esinemisele on tõendatult tuvastatav lapseest.

Atomoksetiin 20-aastastel ja vanematel patsientidel: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril ja psühhiaater-laste- ja noorukitepsühhiaatril järgmistel tingimustel: esineb mõõdukas kuni raske funktsionaalne kahjustus vähemalt kahes olukorras (sotsiaalne, akadeemiline ja/või tööalane tegevus), haigus mõjutab konkreetse inimese elu mitmeid aspekte ning viide haiguse esinemisele on tõendatult tuvastatav lapseest.

Lisaks taotleb Eesti Psühhiaatrite Selts kõigi atüüpiliste antipsühhootikumide (risperidoon, aripiprasool, kariprasiiin, olansapiin, kvetiapiin, sertindool) 100% soodusmääraga väljakirjutamise tingimuste laiendamist lastepsühhiaatritele, hetkel 100% soodusmääraga ravimi esmane väljakirjutamise õigus psühhiaatril F32.3 ja F33.3 diagnoosidega ning ravimi väljakirjutamise õigus psühhiaatril F20-F29 ja F30-F31 korral. Selts toob põhjendusena välja, et laste- ja noorukitepsühhiaatrid omavad eriala pädevust nende ravimite määramiseks.

Diskussioon:

Komisjon arutles ATH ravimite soodustingimuste muutmise üle. Komisjon pidas põhjendatuks lisdeksamfetamiini käsitlemist sarnasel alusel atomoksetiiniga arvestades ravimite võrreldavat hinnataset. Komisjon ei toeta metüülfenidaadi kasutamise nõude eemaldamist lisdeksamfetamiini ja deksamfetamiini soodustamise tingimustest, kuna kliinilise efektiivsuse osas ei ole lisdeksamfetamiini ega deksamfetamiini eelis metüülfenidaadi ees tõendatud ning ravimeid võib pidada ATH ravis samaväärseks¹. Tekkiva lisakulu põhjendatuse osas andmed puuduvad. Lisaks nõustus komisjon kavandatud väljakirjutamise õiguse laiendamisega laste- ja noorukitepsühhiaatritele.

Arutleti metüülfenidaadi ja atomoksetiini sisaldavate ravimite täiskasvanute väljakirjutamise tingimuste üle. Hetkel kehtivad MF väljakirjutamise tingimused sätestavad, et ravimi väljakirjutamise õigus esmavalikuna on kaasuva sõltuvushäire puudumisel ning teise valikuna kaasuva sõltuvushäire esinemisel, kui atomoksetiin on olnud ebaefektiivne või talumatu ning atomoksetiini korral esmavalikuna kaasuva sõltuvushäire esinemisel ning teise valikuna kaasuva sõltuvushäire puudumisel, kui metüülfenidaat on olnud ebaefektiivne või talumatu. Näiteks Austraalia ATH ravijuhend rõhutab, et enne stimulantse farmakoterapia alustamist sõltuvushäirega patsiendil tuleb esmalt ravida sõltuvust. Kui see ei ole saavutatud, peaks arst kaaluma mittestimuleerivat farmakoterapiat. Komisjon nentis, et metüülfenidaadi puhul ei ole ravijuhistes sõltuvushäire vastunäidustusena välja toodud ning ravimi omaduste kokkuvõttes on rõhutatud ettevaatlikku kasutamist teadaoleva ravimi- või alkoholisõltuvusega patsientidel, aga mitte keeldu. Komisjon soovib MF ja atomoksetiini täiskasvanute väljakirjutamise tingimusi korrigeerida nii, et need ei takistaks lisdeksamfetamiini või

¹ https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon_10.07.24_avalik.pdf

deksamfetamiini kasutamist metüülfenidaadi järel. Sõltuvushäire korral ravimite kindlat järjestust komisjon hetkel ei soovita ning vastav ettepanek vajaks teaduspõhist tõendatust, põhjendamist ja psühhiaatrite eksperthinnangut.

Komisjon arutles ka atüüpiliste antipsühhootikumide väljakirjutamise õiguse laiendamise üle laste- ja noorukitepsühhiaatritele ning leidis, et see on põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel lisdeksamfetamiini soodustingimuste muutmisel eemaldada nõue eelneva atomoksetiini kasutamise kohta, säilitades nõude eelneva metüülfenidaadi kasutamise kohta. Lisaks soovib komisjon laiendada ATH ravimite (sh lisdeksamfetamiin, deksamfetamiin, metüülfenidaat ja atomoksetiin) ning atüüpiliste antipsühhootikumide (100% soodusmääraga) väljakirjutamise õigust psühhiaater-last- ja noorukitepsühhiaatritele.

Ott Laius

Juhataja

Mari Siimon

Protokollija