

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
Taotluse number	1481
Kuupäev	oktoober 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Peavalu Selts taotleb uue ravimiteenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks kasutada eptinezumabi migreeni preventsooniks kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid. Migreen liigitatakse episoodiliseks või krooniliseks igakuiste migreenipäevade arvu järgi. Kroonilise migreeni korral esineb patsiendil 15–30 peavalupäeva kuus, millest vähemalt 8 on migreeni tüüpi peavalud. Kroonilise migreeni all kannatab 2–4% täiskasvanutest. Igal aastal muutub 2,5% episoodilise migreeni patsiendil migreen krooniliseks. Kroonilise migreeniga on tegemist umbes 8%-l kõikidest migreenijuhtudest.

Eptinezumab on rekombinantne humaniseeritud immunoglobuliin G1 (IgG1) antikeha, mis seondub inimese kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi (CGRP) madala pikomolaarse afiinsusega ligandi α - ja β - vormidega. Eptinezumab hoiab ära CGRP retseptorite aktiveerumise ja seeläbi migreenihoo vallandumisega seostatavate füsioloogiliste põhjuste ahela. Kõik seni soodustusel olevad profülaktilised ravimid on migreeni tekkemehhanismi suhtes mittespetsiifilise toimega. Olemasolevad suukaudsed profülaktilised ravivalikud jäävad paljude kroonilise migreeni patsientide jaoks ebapiisavaks.

1.2. Taotletav teenus

Eptinezumab on näidustatud migreeni profülaktikaks täiskasvanutel, kellel on vähemalt 4 migreenipäeva kuus.

Kroonilise migreeni profülaktilises ravis on eptinezumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud, topeltblindas platseebokontrolliga III faasi uuringus PROMISE-2 (Lipton *et al*, 2020¹; Silberstein *et al*, 2020²). Kokku randomiseeriti 1121 patsienti saama platseebot (N = 375), 100 mg eptinezumabi (N = 372) või 300 mg eptinezumabi (N = 374) iga 12 nädala tagant kokku 24 nädala jooksul (2 infusiooni). Retseptiravimid või käsimüügiravimid migreeni ägedaks või ennetavaks raviks olid lubatud juhul kui need olid välja kirjutatud või soovitatud tervishoiutöötaja poolt. Botulismitoksiini kasutamine migreeni profülaktikaks või muul eesmärgil ei olnud lubatud. Uuringusse kaasatud patsientide keskmine peavalupäevade arv oli 20,5 kuus ja migreenipäevi 16,1 kuus. 40,2% patsientidel oli ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu ning 44,7% patsientidest kasutasid lisaks mõnda teist profülaktilist ravimit. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli muutus igakuises keskmises migreenipäevade arvus (*mean monthly migraine days* MMD) võrreldes algtasemega 12-nädalase raviperioodi jooksul (nädalatel 1...12). Peamised teised tulemusnäitajad hõlmasid $\geq 50\%$ ja $\geq 75\%$ migreeni ravile reageerinute hulka, mida määratleti

patsientide osakaaluna, kes saavutasid kindlaksmääratud protsendilise vähenemise migreenipäevade arvus nädalatel 1...12, $\geq 75\%$ migreeni ravile reageerinute hulka nädalatel 1...4, patsientide protsenti, kellel esines esimesel päeval pärast annustamist migreeni, migreeni esinemise vähenemist algtasemest 4. nädalani, muutust algtasemest peavalu mõju testi (*Headache Impact Test*, HIT-6) koguskooris 12. nädalal (ainult 300 mg annuse puhul) ja muutust algtasemest keskmise igakuise ägeda migreeni ravimite võtmise päevade arvus, keskmiselt nädalatel 1...12 (ainult 300 mg annuse puhul).

Tabel 1. Esmased ja peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus PROMISE 2:

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Platseebo N = 366
Igakuine keskmine migreenipäevade arv (MMD) – 1. kuni 12. nädal			
Algtase	16,1	16,1	16,2
Keskmine muutus	-7,7	-8,2	-5,6
Erinevus võrreldes platseeboga	-2,0	-2,6	
CI _{95%}	(-2,9, -1,2)	(-3,5, -1,7)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
$\geq 75\%$ MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 4. nädal			
Ravile reageerinute osakaal	30,9%	36,9%	15,6%
Erinevus võrreldes platseeboga	15,3%	21,3%	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
$\geq 75\%$ MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 12. nädal			
Ravile reageerinute osakaal	26,7%	33,1%	15,0%
Erinevus võrreldes platseeboga	11,7%	18,1%	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	0,0001	< 0,0001	
$\geq 50\%$ MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 12. nädal			
Ravile reageerinute osakaal	57,6%	61,4%	39,3%
Erinevus võrreldes platseeboga	18,2%	22,1%	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
HIT-6 tulemus – 12. nädal^a			
Algtase	65,0	65,1	64,8
Keskmine muutus	-6,2	-7,3	-4,5
Erinevus võrreldes platseeboga	-1,7	-2,9	
CI _{95%}	(-2,8, -0,7)	(-3,9, -1,8)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	0,0010	< 0,0001	
Päevi kuus, mil manustati ägeda migreeni ravimeid – 1. kuni 12. nädal^{a,b}			
Algtase	6,6	6,7	6,2
Keskmine muutus	-3,3	-3,5	-1,9
Erinevus võrreldes platseeboga	-1,2	-1,4	
CI _{95%}	(-1,7, -0,7)	(-1,9, -0,9)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	

^a 100 mg annuse tulemusnäitaja ei olnud eelnevalt määratud peamine teisene tulemusnäitaja.

^b Algtase oli 28-päevase skriinimispäeva keskmine enne ravi saamist

24. nädalaks püsis vahe platseeboga sama, MMD vähenemine vastavalt -2,0 ja -2,6 võrra.

Eptinezumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed uuringutes PROMISE-1 ja -2 olid nasofarüingiit ja ülitundlikkusreaktsioonid ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Ülitundlikkusreaktsioone esines 3-4% patsientidel, enamasti infusiooni ajal ja need ei olnud tõsised. Sagedasemad ülitundlikkusreaktsioonid olid kihelus, lööve, punetus, nõgestõbi ja angioödeem.

PREVAIL (Kudrow *et al*, 2021)³ oli avatud disainiga ühe rühmaga pikaajaline III faasi uuring, mis hindas eptinezumabi ohutust ja patsiendi-raporteeritud tulemusi kahe aasta jooksul. VYEPTI 300 mg manustati iga 12 nädala tagant IV infusioonina kuni 96 nädala jooksul 128 kroonilise migreeniga patsiendile. Põhieesmärk oli hinnata VYEPTI korduvate annuste manustamise järgset pikaajalist ohutust. Keskmine migreenipäevade arv 28-päevase perioodi jooksul 3 kuud enne skriinimist oli 14,1 päeva. Kokku lõpetas uuringu 100 (78,1%) patsienti (104. nädal). Patsiendid olid algtasemel tugevalt mõjutatud, kusjuures keskmine summaarne HIT-6 tulemus oli 65. Keskmine muutus algtasemest 104 nädala jooksul oli -9,7 ($p < 0,0001$). Ohutusprofiil oli kooskõlas randomeeritud platseebokontrolliga uuringute ohutusprofiiliga ja kuni 96 nädala jooksul märgiti püsivat mõju patsiendiga seotud tulemustele.

Metaanalüüsis (Lu *et al*, 2021)⁴ võrreldi kaudselt CGRP antikehasid (sh eptinezumab) ja botulismitoksiini. Analüüs hõlmas 10 uuringut kokku 6325 patsiendiga. Kaudsel võrdlusel vajasisid CGRP kasutajad võrreldes botulismitoksiini saanutega vähem valuvaigisteid ägeda hoo raviks (WMD= -1,31, 95% UV: -3,394 kuni 0,774, $p=0,02113$), esines vähem raviga seotud kõrvaltoimed (RR=0,664, 95% UV: 0,469 kuni 0,939, $p=0,04047$) ja raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid (RR=0,505, 95% CI: 0,005 kuni 46,98, $p < 0,001$). Migreeni- ja peavalupäevade vähendamises, HIT-6 skoori muutuses ja 50% ravivastuse saanute osakaalus olid botulismitoksiin ja CGRP monoklonaalsed antikehad samaväärsed.

1.3. Alternatiiv

Migreeni profülaktikaks on ravimite loetelu kaudu 75% soodusmääraga kättesaadavad toimeained amitriptüliin, nortriptüliin, propranolool, topiramaat, duloksetiin ja venlafaksiin. Migreenihoogude raviks on 50% soodusmääraga hüvitatud triptaanid- sumatriptaan ja frovatriptaan. Erandkorras on rahastatud ka risatriptaani sisaldavat suukaudset lüofilisaati. Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kroonilise migreeni profülaktikaks kättesaadav botulismitoksiin (kood 235R). Ravi alustamiseks botulismitoksiiniga (rakendatakse koos koodiga 6260) kroonilise migreeni profülaktikaks peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 1) patsiendil esinevad peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega;
- 2) vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravi on ebaõnnestunud.

Koodiga 235R tähistatud ravimiteenus lõpetatakse kroonilise migreeniga patsiendil ravi ebapiisava efektiivsuse tõttu, kui pärast kolme ravitsükli (36 nädalat) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus vähenenud vähemalt 50% võrra. Koodiga 235R tähistatud ravimiteenus lõpetatakse kroonilise migreeniga patsiendil, kui pärast viit ravitsükli esineb püsiv kliiniliselt oluline ravivastus, milleks loetakse ≥ 5 -punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega, või peavalu muutumisel episoodiliseks (< 15 peavalupäeva kuus) ja püsimisel sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele on eptinezumabi soovitatav annus 100 mg veenisese infusioonina iga 12 nädala järel. Ravim tuleb manustada 30 minutilise intravenoosse infusioonina. Mõni patsient võib vajada 300 mg veenisese infusioonina iga 12 nädala järel. Annuse suurendamise vajadust tuleb hinnata 12 nädalat pärast ravi alustamist. Annustamise muutmisel tuleb uue annustamisskeemi esimene annus manustada järgmisel planeeritud manustamispäeval. Ravi üldist kasulikkust ja selle jätkamist tuleb hinnata 6 kuud pärast ravi alustamist. Kõik järgmised otsused ravi jätkamise kohta tuleb teha iga patsiendi puhul individuaalselt.

Ravimi müügiloo hoidja on ühe 100mg eptinezumabi annuse hinnaks pakkunud [REDACTED] eurot. Ravimi hinnale lisandub manustamiskulu kas õe vastuvõtu (3035) või päevaravi (3075) teenuse näol. Taotluses on kirjeldatud, et kaasnev teenuskood sõltub ravikeskusest, kuid pole selgitatud, millises mahus kummagi koodiga arvestada. Teenuse 3035 piirhind on 16,08 eurot ning teenuse 3075 piirhind 66,37 eurot. Parema teadmise puudumisel arvestame manustamiskuludega [REDACTED] [REDACTED] Seega maksab ühe patsiendi aastane ravi (4 manustamiskorda) [REDACTED] eurot. Kui ühe annusena manustatakse 300mg eptinezumabi, siis maksab ühe patsiendi aastane ravi [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁵: eptinezumabi hindamine on pooleli, eeldatav hinnangu publitseerimise aeg on 05.05.2023.

Kanada (CADTH)⁶: eptinezumabi hindamine on pooleli.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Esitatud on kulukasulikkuse analüüs, mille eesmärk on hinnata eptinezumabi kuluefektiivsust võrreldes nii parima toetava raviga kui ka botulismitoksiiniga. Kaasatud on kroonilise migreeniga patsiendid, kellel varasem ravi ≥ 3 profülaktilise ravimiga ei ole andnud piisavat efektiivsust. Mudelis järgib patsientide kohort DELIVER uuringu peamisi parameetreid. Mudel kasutab ajahorisondina 66 tsüklit (5,1 aastat) ning kulud ja kasud on diskonteeritud 5% diskonteerimismääraga.

Parima toetava ravimiga võrdlust on põhjendatud sellega, et ekspertide hinnangul on Eestis kuni 600 patsienti, kes ei saa abi kolme või enama suukaudse profülaktilise raviga. Nendest patsientidest ligikaudu 100 (2021. aastal 101) saab ravi botulismitoksiiniga. Sellest järeldub, et suurem osa eptinezumab-raviks sobilikest patsientidest on oma ravivõimalused ammendanud ning saavad ravi parima toetava raviga. Vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks tuleb uue ravigrupi puhul võrdlusravina käsitleda samal näidustusel kõige enam kasutatavat ravi.

Antud kuluefektiivsusanalüüsi aluseks on seni avaldamata DELIVER uuringu kliinilised andmed. Uuring DELIVER oli 3. faasi, rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi eptinezumabi platseeboga migreenihaigetel. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli MMD-de muutus algtasemest nädalatel 1-12. Tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) näitajad saadi uuringust DELIVER, kasutades migreenispetsiifilise elukvaliteedi versiooni 2.1 (MSQ v2.1), Euroopa elukvaliteedi küsimustikku (EQ-5D-5L). Uuring on valitud kulu-efektiivsuse modelleerimise aluseks, kuna see käsitleb patsientide populatsiooni, kellel on enam kui 2 varasemat profülaktilist ravi ebaõnnestunud. Spetsiifiliselt Eesti olude tarbeks

on antud mudeli aluseks võetud andmed patsientide alagrupist, kelle puhul oli ebaõnnestunud 3 või enam profülaktilist ravi.

Kuna otsesed võrdlusuuringud puuduvad, siis viidi võrdlusravimite kliiniliste andmete väljaselgitamiseks läbi süstemaatiline kirjanduse ülevaade. Süstemaatilise kirjandusotsingu abil tuvastati 10 potentsiaalset võrdlusuuringut, milles käsitleti preventiivset episoodilise või kroonilise migreeni ravi anti-CGRP grupi ravimitega või botulismitoksiiniga (ainult krooniline migreen) ning juhul kui oli uuritud patsientide populatsiooni, kellel oli ebaõnnestunud enam kui 2 eelnevat ravi. Neid andmeid kasutades viidi läbi Bayesi võrgustik metaanalüüsid (NMA). Eraldi metaanalüüsid teostati võrdluses CGRP-dega (erenumab, galkanezumab, fremanezumab) ja võrdluses platseebo ning botulismitoksiiniga.



Haigekassal on mudeli osas järgmised tähelepanekud. Kuna otseseid võrdlusuuringuid eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel läbi viidud ei ole, on võrdlusandmed botulismitoksiiniga leitud võrgustik metaanalüüsist, mille tehnilise raporti on müügiloa hoidja mudelile lisanud. Metaanalüüsis jõuti järeldusele, et eptinezumab 100 mg ja botulismitoksiini vahel ei ole statistiliselt olulist erinevust migreenipäevade arvu vähendamises ega 50% ravivastuse saanute osakaalus. Ka eelpool kirjeldatud Lu *et al*, 2021 metaanalüüsis leiti, et migreeni- ja peavalupäevade vähendamises, HIT-6 skoori muutuses ja 50% ravivastajate määra osas olid botulismitoksiin ja CGRP monoklonaalsed antikehad samaväärsed. Mudelis on ravivastuse saamise tõenäosus eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel erinevad. Seda eeldust ei toeta eelpool kirjeldatud andmed kaudsetest võrdlustest. Lu *et al*, 2021 leidsid CGRP monoklonaalseid antikehi ning botulismitoksiini võrreldes, et CGRP monoklonaalsete antikehade (sh eptinezumab) kasutajad vajasisid võrreldes botulismitoksiini saanutega vähem valuvaigisteid ägeda hoo raviks, neil esines vähem raviga seotud kõrvaltoimed ja raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid. Samas on mudelis eeldatud, et kõrvaltoimete tõttu katkestamise tõenäosus on kõigi kaasatud ravide puhul ühesugune ning ka kõrvaltoimete esinemissageduse eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel sarnaseks.

Haigekassa muutis mudelis:

- 1) Lähtudes teenuse piirhinnast ning keskmisest kasutatavast annusest haigekassa statistika põhjal botulismitoksiini hinda. Müügiloa hoidja sõnul tuleb arvestada 200 ühiku maksumusega, sest viaale jagada pole võimalik ehk tekib ülejääk. Haigekassa statistika põhjal oli 2021. a oli keskmine kasutatav annus ühe ravijuhu kohta 174 ühikut botulismitoksiini.
- 2) Kaasajastasime tervishoiuteenuste hinnad lähtudes 02.10.2022 kehtivatest hindadest.
- 3) Mudelis oli võimalik arvestada ka positiivse ravilõpetamise kriteeriumiga, mida müügiloa hoidja stsenaariumites ei arvestanud. Kuivõrd positiivne ravilõpetamise kriteerium on nii

botulismitoksiini teenusele rakenduv ning tuleks ka eptinezumabi puhul kehtestada, siis on korrektne sellega mudelis arvestada.

Muudatuste tulemusena langes ICUR/QALY võrreldes parima toetava raviva [redacted] (võidetakse 0,32 QALY-t). Võrreldes botulismitoksiiniga tõusis ICUR/QALY tasemeni [redacted] (võidetakse 0,10 QALY-t). Kui mudelis muuta eptinezumabi manustamisega seotud kulu lähtuvalt päevaravi teenusekoodi maksumusest tõusevad näitajad [redacted] (vs parim toetav ravi ja [redacted] (vs botulismitoksiin).

Kokkuvõttes ei saa mudelit pidada botulismitoksiiniga võrdluseks usaldusväärseks, sest põhineb eeldusel, et ravivastuse saamise tõenäosus on eptinezumabi ja botulismitoksiini puhul erinevad. Samas ei arvesta mudel, et kõrvaltoimete osas on kahe ravi puhul erinevused. Müügiloa hoidja selgituste kohaselt on mudel koostatud põhiliselt erinevate CGRP monoklonaalsete antikehade omavaheliseks võrdluseks ning seega pole botulismitoksiiniga võrdluseks kõige sobivam. Eptinezumabi ja botulismitoksiini kaudsel võrdluseks on kinnitust leidnud statistiliselt oluline erinevus valuvaigistite kasutamises, raviga seotud kõrvaltoimetes ja raviga seotud tõsistes kõrvaltoimetes. Teistes tulemusnäitajates ravimite vahel erinevust leitud ei ole. Nendest andmetest tuleks ka majandusanalüüsis lähtuda.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on kroonilise migreeniga patsiente, kellel ebaõnnestub 3 ravirida profülaktilisi suukaudseid ravimeid 600 patsienti aastas. Botulismitoksiini ravi teostavate spetsialistide võimekus momendil on ravida kuni 100 patsienti aastas. Hinnanguliselt on Eestis momendil 5-6 neuroloogi, kes botulismitoksiini protseduuri kroonilise migreeni raviks kasutab. Patsientide arvu hinnangutes on eeldatud, et seni ravimata patsiendid jagunevad eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel võrdselt. Patsientide ravile kaasamine toimub järkjärgult järgmise 4 aasta jooksul. Seltsi hinnangul saaksid I-IV aastal ravi vastavalt [redacted] patsienti. Lisaks ravimi kulule kaasneb ravimi manustamisel olenevalt ravikeskusest õe vastuvõtt (3035) või päevaravi teenus (3075). Kuna taotluses ei ole prognoositud, kuidas täpselt kaasnevad teenused jagunevad, siis arvestasime lisakulu arvutustes manustamise kuludena teenuse 3025 ja 3075 aritmeetilist keskmist kulu. Lähtudes seltsi prognoosist kaasnevad eptinezumabi hüvitamisega järgnevad kulud:

Aasta	I	II	III	IV
Patsiente	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Ravijuhte 1 patsiendi kohta aastas	3	3	3	3
Ravijuhte kokku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kulu ravimile	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Manustamisega seotud kulud	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kulud kokku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Taotleja hinnangul kasutatakse eptinezumabi hüvitamise korral botulismitoksiinravi edasi samas mahus ning hetkel on suutlikkus ravida kuni ca 90-100 patsienti aastas.

Eesti Haigekassa statistika näitab, et 2021. a on migreeni näidustusel ravi botulismitoksiiniga saanud 101 inimest ning haigekassa kulu on olnud 49 009 eurot ja 2022.aastal 01.10 seisuga 140 patsienti 68 546 euro eest. Seega on botulismitoksiini kasutus kasvav ning suutlikkus on ravida enam kui 100 patsienti aastas.

Taotleja prognoos võib olla alahinnatud, sest patsiente, kellel ebaõnnestub 3 ravirida profülaktilisi suukaudseid ravimeid on ■■■ patsienti aastas. Kuna eptinezumabi kasutamine on patsiendile oluliselt mugavam, kui botulismitoksiini kasutamine ning botulismitoksiinilt eptinezumabile üleminek ei ole välistatud, siis võivad potentsiaalselt eptinezumabi ravile lisanduda kõik ■■■ patsienti. Sellisel juhul on kulu eptinezumabile (koos manustamiskuluga) ■■■■■■■■■■.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenuse liigkasutamine tuleks rakendustingimustega välistada. Kuivõrd taotlus hõlmab vaid 100mg eptinezumabi annust ning ka kulukasulikkus ning lisakulu on leitud lähtuvalt 100mg annusest, siis tuleb rakendustingimustes sätestada, et ühe annusena ei tohi manustada rohkem kui 100mg eptinezumabi.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on pakkunud eptinezumabi raviteenusele järgnevaid rakendustingimusi:

Ravi alustamiseks eptinezumabiga peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 1) patsiendil esinevad peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega;
- 2) vähemalt kolm eelnevat suukaudset profülaktilist ravi on ebaõnnestunud.

Eelnev ravi botulismitoksiiniga ei välista üleminekut eptinezumab ravile.

Ravi eptinezumabiga lõpetatakse järgmistel tingimustel:

- 1) Ebaefektiivsuse tõttu, kui 24 nädalat pärast ravi alustamist (2 ravitsükli) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus langenud vähemalt 30% võrra.
- 2) Püsiva ravivastuse olemasolu korral arstlikul otsusel, võib ravilõpetamise otsuse teha peale 6 tsükli. Püsivaks ravivastuseks loetakse ≥ 5 punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus).

Taotleja selgitab erisusi botulismitoksiinile kehtivivatest rakendustingimustest järgnevalt:

Eptinezumabi toime algus on oluliselt kiirem ning seega on võimalik ka kiiremini hinnata raviresistentsust. Piirangu toomine teise tsükli järgselt ei vähenda ravi jätkavate patsientide osakaalu (ega suurenda), kuid ravile mittealluvate patsientide ravi lõpetamine on kiirem. Positiivne ravilõpetamise kriteerium on kliinilises praktikas osutunud liialt piiravaks. Osadel patsientidel küll tekib 5 tsükli jooksul piiripealne püsiv ravivastus, mis ravilõpetamisel siiski taandub. Seetõttu teeme ettepaneku pikendada positiivse ravilõpetamise kriteeriumi hindamist 1 tsükli võrra. Sama kriteeriumi võiks rakendada ka teenusele 235R.

Taotlejaga võib nõustuda, et ebaefektiivsust võiks eptinezumabi puhul hinnata juba peale 2 ravitsükli, kuid sarnaselt botulismitoksiiniga ning lähtudes uuringutes ravivastuse hindamisest, tuleks lähtuda peavalupäevade arvu langemist kuus 50% võrra. Positiivse ravilõpetamise hindamise nihutamist ühe tsükli jagu võib kaaluda, sest vastasel juhul alustataks patsientidel toime kadumisel nagunii ravi uuesti.

Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
--	-----------------------------

Teenuse nimetus	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
Ettepaneku esitaja	Eesti Peavalu Selts ning kaastaotlejaks on Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts.
Teenuse alternatiivid	235R „A-tüübi botulismitoksiin Botox 1 TÜ või Dysport 3 TÜ“
Kulutõhusus	Ravimi müügiloa hoidja leidnud, et võrdluses parima toetava raviga on eptinezumab 100mg täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) [redacted] ning võrreldes botulismitoksiiniga [redacted] võrreldes. Haigekassa muudetud sisenditega olid tulemused vastavalt [redacted] ja [redacted] EUR.
Omaosalus	Ei
Vajadus	taotleja prognoosib I – IV aastal [redacted] patsienti. Prognoos võib olla alahinnatud ning patsiente ravile lisanduda kuni [redacted] teenuse osutamise kordade (st viaalide) arv aastas 3 ühe patsiendi kohta ning patsientide arvu prognoosist lähtuvalt I-IV aastal [redacted].
Teenuse piirhind	[redacted]
Kohaldamise tingimused	Ravi alustamiseks eptinezumabiga peavad olema täidetud järgmised tingimused: 1) patsiendil esinevad peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega; 2) vähemalt kolm eelnevat suukaudset profülaktilist ravi on ebaõnnestunud. Ravi eptinezumabiga lõpetatakse järgmistel tingimustel: 3) Ebaefektiivsuse tõttu, kui 24 nädalat pärast ravi alustamist (2 ravitsükli) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra; 4) Püsiva ravivastuse korral, kui pärast viit ravitsükli esineb püsiv kliiniliselt oluline ravivastus, milleks loetakse ≥ 5 -punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega, või peavalu muutumisel episoodiliseks (< 15 peavalupäeva kuus) ja püsimisel sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul. Ühe manustamiskorraga ei tohi kodeerida teenust rohkem kui 1 kord (100mg).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	I aastal [redacted] ja IV aastal [redacted] [redacted] patsiendi korral on kulu aastas [redacted]

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Eesti Peavalu Selts taotleb eptinezumabi migreeni preventsooniks kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid.</p> <p>Eptinezumab on uuringutes näidanud võrreldes platseeboga efekti olles seejuures ka hea ohutusprofiiliga. Praegu on taotletud sihtrühmale kättesaadav ravi botulismitoksiiniga, millega eptinezumabi otse võrreldud ei ole. Kaudsel võrdlusel vajasid CGRP kasutajad (sh eptinezumab) võrreldes botulismitoksiini saanutega vähem valuvaigisteid ägeda hoo raviks (WMD= -1,31, 95% UV: -3,394 kuni 0,774, p=0,02113), esines vähem raviga seotud kõrvaltoimed (RR=0,664, 95% UV: 0,469 kuni 0,939, p=0,04047) ja raviga seotud tõsisemaid kõrvaltoimeid (RR=0,505, 95% CI: 0,005 kuni 46,98, p < 0,001). Migreeni- ja peavalupäevade vähendamises, HIT-6 skoori muutuses ja 50% ravivastuse saanute osakaalus olid botulismitoksiin ja CGRP monoklonaalsed antikehad samaväärsed.</p> <p>Müügiloa hoida on esitanud majandusanalüüsi, mis võrdleb eptinezumabi nii parima toetava raviga kui ka botulismitoksiiniga. Majandusanalüüsi tulemusi võrreldes botulismitoksiiniga ei saa pidada usaldusväärseks, sest mudel arvestab erinevat raviefekti, mis ei ole kaudsel võrdlusel tõendust leidnud.</p> <p>Taotleja prognoosist lähtuvalt võib lisakulu ulatuda [redacted] euroni, kuid võib olla ka oluliselt suurem ulatudes [redacted] patsiendi korral).</p> <p>Eptinezumabil on teatavad eelised botulismitoksiini ees, mis on peamiselt seotud manustamisega. Ravimi hüvitamise põhjendatuse hindamiseks on vaja usaldusväärset analüüsi, mis lähtub tõendatud (ka kaudselt) uuringuandmetest.</p>
---	---

5. Kasutatud kirjandus

¹ Lipton *et al* „Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine“ *Neurology*® 2020;94:e1365-e1377

² Silberstein *et al* „Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study“ *The Journal of Headache and Pain* (2020) 21:120

³ Kudrow *et al* „Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open label, phase 3 trial“ *BMC Neurology* (2021) 21:126

⁴ Lu *et al* „Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibody Versus Botulinum Toxin for the Preventive Treatment of Chronic Migraine: Evidence From Indirect Treatment Comparison“ *Frontiers in Pharmacology*, published: 03 May 2021 doi: 10.3389/fphar.2021.631204

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10677/documents>

⁶ <https://www.cadth.ca/eptinezumab>

TÄIENDATUD HINNANG 2023

Teenuse nimetus	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
Taotluse number	1481
Kuupäev	detsember 2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest ja senisest menetlusest

Eesti Peavalu Selts taotleb eptinezumabi migreeni preventsooniks kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid.

Eptinezumab on uuringutes näidanud võrreldes platseeboga parema efekti olles seejuures ka hea ohutusprofiiliga. Praegu on taotletud sihtrühmale kättesaadav ravi botulismitoksiiniga, millega eptinezumabi otse võrreldud ei ole. Kaudsel võrdlusel vajasid CGRP kasutajad (sh eptinezumab) võrreldes botulismitoksiini saanutega vähem valuvaigisteid ägeda hoo raviks (WMD= -1,31, 95% UV: -3,394 kuni 0,774, p=0,02113), esines vähem raviga seotud kõrvaltoimed (RR=0,664, 95% UV: 0,469 kuni 0,939, p=0,04047) ja raviga seotud tõsisemaid kõrvaltoimeid (RR=0,505, 95% CI: 0,005 kuni 46,98, p < 0,001). Migreeni- ja peavalupäevade vähendamises, HIT-6 skoori muutuses ja 50% ravivastuse saanute osakaalus olid botulismitoksiin ja CGRP monoklonaalsed antikehad samaväärsed.

Müügiloa hoidja on esitanud majandusanalüüsi, mis võrdleb eptinezumabi nii parima toetava raviga kui ka botulismitoksiiniga. Majandusanalüüsi tulemusi võrreldes botulismitoksiiniga ei saanud pidada Tervisekassa eelneval hinnangul usaldusväärseks, sest mudel arvestab erinevat raviefekti, mis ei ole kaudsel võrdlusel tõendust leidnud. Ravimi müügiloa hoidja on leidnud, et võrdluses parima toetava raviga on eptinezumab 100mg täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) [redacted] ning võrreldes botulismitoksiiniga [redacted] võrreldes. Haigekassa muudetud sisenditega olid tulemused vastavalt [redacted]. Taotleja prognoosist lähtuvalt võib lisakulu ulatuda [redacted] euron, kuid võib olla ka oluliselt suurem ulatudes [redacted] patsiendi korral).

Haiglaravimite komisjon arutles 12. oktoober 2022 ravimi efektiivsuse üle ning leiti, et eptinezumabi efekt on võrreldav teiste varasemalt arutatud migreeni ravimis kasutatavate monoklonaalsete antikehade (erenumab ja fremanezumab) efektiga ehk vähendab migreenipäevi kuus umbes kahe päeva võrra. Lisaks tõdeti, et monoklonaalsete antikehade manustamine on patsiendile oluliselt mugavam ja vähem tüsiline kui botulismitoksiini manustamine. Ühtlasi rõhutas komisjon, et taotleja polnud esitanud andmeid, mis näitaksid, et ravim oleks botulismitoksiinist oluliselt efektiivsem. Kokkuvõttes toetaks komisjon eptinezumabi hüvitamist tingimusel, et ravi maksumus on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

Taotleja poolt on esitanud lisaks ravimite omavahelise efektiivsusanalüüsi, võrdlemaks eptinezumab 100mg ja botulismitoksiini, ning ka uuendatud majandusmudeli, milles on võetud arvesse Tervisekassa ettepanekuid.

1.1. Alternatiiv (lisa)

Alates 2024. a jaanuarist on Tervisekassa soodusravimite loetelus 75% soodusmääraga fremanezumab 225mg (CGRP).

2. Taotlejapoolne täiendav analüüs

Eelnevalt on hinnangus välja toodud, et mudeli esmase eesmärgina mõõdetud migreenipäevade 50%-lise vähenemise puhul ei esinenud 100mg eptinezumabi ravi korral statistiliselt olulist erinevust võrreldes botulismitoksiiniga. Eelnevalt esitatud efektiivsusandmete võrgustik-metaanalüüs (NMA) oli üles ehitatud võrdlemaks eptinezumabi teiste CGRPdega, kuna need ravimid on enamasti riikides võrdlusravimiks eptinezumabile (NICE, PBAC). NMA läbiviimisel kasutati võrdluses botulismitoksiiniga olulist kohandust: võrreldi eptinezumabi raviefekti 12. nädalal botulismitoksiini 24. nädala tulemusega ja eeldati, et botulismitoksiini ravivastus 12. nädalal on sama hea kui 24. nädalal. Lisaks sellele rõhutas taotleja, et mõõdetavad tulemusnäitajad (eptinezumab vs botulismitoksiin) olid erinevad - eptinezumabi puhul mõõdeti migreenipäevade vähenemist (mis on kindlatele kriteeriumitele vastav migreenispetsiifiline sümptom), samas kui botulismitoksiini puhul mõõdeti peavalupäevade langust (mille hulka potentsiaalselt võivad kuuluda ka muud peavalud – nt. pingepeavalud jt.).

Taotleja on eptinezumabi ja botulismitoksiini efektiivsuse võrdlemiseks teinud lisaanalüüsi võrreldes PREEMPT¹ ning DELIVER² uuringute HIT-6 skoores - *Indirect Treatment Comparison between Botox and Vyepti: HIT-6; Feb 28, 2022*. Esiteks uuriti, kas uuringute baasnäitajad on võrreldavad ning leiti, et HIT-6 skoori osas on patsientide andmed võrreldavad. Uuringute analüüsis kasutati mõlema ravimi puhul 24. nädala tulemusi³.

HIT-6 küsimustik on haiguskoormuse näitaja, mis mõõdab peavalu mõju raskusastet patsiendile ning skoori langus on otseselt korrelatsioonis MMD 50%-lise langusega. Samuti peetakse seda ka ravijuhises usaldusväärseks töövahendiks⁴. Kui vaadata erinevaid migreeniravimite kliinilisi uuringuid, kasutatakse HIT-6 skoori rohkem teise tulemusnäitajana. Küsimustiku küsimused on näidatud järgneval kuvatõmmisel⁵:

HIT-6™
(VERSION 1.1)

This questionnaire was designed to help you describe and communicate the way you feel and what you cannot do because of headaches.
To complete, please check ONLY one answer for each question.

1 When you have headaches, how often is the pain severe?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

2 How often do headaches limit your ability to do usual daily activities including household work, work, school, or social activities?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

3 When you have a headache, how often do you wish you could lie down?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

4 In the past 4 weeks, how often have you felt too tired to do work or daily activities because of your headaches?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

5 In the past 4 weeks, how often have you felt fed up or irritated because of your headaches?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

6 In the past 4 weeks, how often did headaches limit your ability to concentrate on work or daily activities?
 Never Rarely Sometimes Very Often Always

0 + 0 + 0 + 0 + 0
COLUMN 1 (8 points each) COLUMN 2 (8 points each) COLUMN 3 (10 points each) COLUMN 4 (11 points each) COLUMN 5 (13 points each)

To score, add points for answers in each column. Please share your HIT-6 results with your doctor. **Total Score** 0

Higher scores indicate greater impact on your life.
Score range is 36-78.

Analüüsi tulemused on esitatud järgmistest tabelitest:

Intervall	Keskmine	SE	Võrdlus platseeboga				
			Erinevus	SE	Low CI	Hi CI	p-väärtus
Platseebo							
Nädalad 1-12	-3,0	0,84					
Nädalad 13-24	-3,5	0,88					
Eptinezumab 100 mg							
Nädalad 1-12	-6,5	0,84	-3,6	0,84	-5,2	-1,9	<0,001
Nädalad 13-24	-8,5	0,89	-5	0,92	-6,8	-3,2	<0,001
Eptinezumab 300 mg							
Nädalad 1-12	-7,3	0,85	-4,3	0,83	-5,9	-2,7	<0,001
Nädalad 13-24	-9,0	0,88	-5,5	0,91	-7,3	-3,7	<0,001

Tabel 1. HIT-6 koguskoori muutus algtasemest (krooniline migreen 2 või enam ebaõnnestunud eelnevat ravi)

Tulemusnäitaja	PREEMPT-1			PREEMPT-2		
	Ona A (N = 341)	Platseebo (N = 338)	P-väärtus	Ona A (N = 347)	Platseebo (N = 358)	P-väärtus
HIT-6 skoori muutus algtasemest, keskmine (SD)	-4,7 (7,11)	-2,4 (5,63)		-4,9 (6,97)	-2,4 (6,50)	
MD (95% CI) (Ona A vs platseebo)	-2,3 (-3,3 kuni -1,3)		<0,001 ^b	-2,5 (-3,5 kuni -1,6)		<0,001 ^b

Tabel 2. HIT-6 koguskoori muutus algtasemest 24. nädalal PREEMPT - 1 ja PREEMPT - 2 uuringus

Eptinezumab 100 mg puhul vähenes HIT-6 skoor 24. nädalaks võrreldes algtasemega keskmiselt 8,5 punkti võrra. Kliiniliselt oluliseks languseks peetakse 5-punktilist HIT-6 skoori langust. Botulismitoksiini puhul vähenes HIT-6 koguskoor 24. nädalaks võrreldes algtasemega 4,7 punkti. Eptinezumab 100 mg ravi korral vähenes HIT-6 üldskoor võrreldes platseeboga enam kui botulismitoksiin-ravi korral, vastavalt 5 ja 2,4 punkti (vahe 2,6 punkti; CrI 95%; $p > 0,05$).

	Platseebo	Eptinezumab 100	Eptinezumab 300	Botulismitoksiin
Platseebo		5,0* (2,53, 7,47)	5,5* (3,06, 7,94)	2,4* (1,71, 3,09)
Eptinezumab 100			0,5 (-1,95, 2,95)	-2,6* (-5,16, -0,04)
Eptinezumab 300				-3,1* (-5,63, -0,57)

* $p < 0,05$

Tabel 3. HIT-6: *Fixed effect* NMA (muutus algväärtusest) CrI 95%

Isegi kui baasnäitajad on kahes kasutatud uuringus samaväärsed ja HIT-6 skoori erinevus oli statistiliselt oluline, siis Tervisekassa hinnangul ei kaalu see üle eelnevalt mainitud metaanalüüsi tulemust, mille hinnangul olid botulismitoksiini ja CGRP monoklonaalsed antikehad samaväärsed

migreeni- ja peavalupäevade vähendamises, HIT-6 skoori muutuses ja 50% ravivastuse saanute osakaalus.

3. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele on eptinezumabi soovitatav annus 100 mg veenisisesse infusioonina iga 12 nädala järel. Ravim tuleb manustada 30 minutilise intravenoosse infusioonina. Mõni patsient võib vajada 300 mg veenisisesse infusioonina iga 12 nädala järel. Annuse suurendamise vajadust tuleb hinnata 12 nädalat pärast ravi alustamist. Annustamise muutmisel tuleb uue annustamiskeemi esimene annus manustada järgmisel planeeritud manustamispäeval. Ravi üldist kasulikkust ja selle jätkamist tuleb hinnata 6 kuud pärast ravi alustamist. Kõik järgmised otsused ravi jätkamise kohta tuleb teha iga patsiendi puhul individuaalselt.

Ravimi müügiloo hoidja on ühe 100mg eptinezumabi annuse uueks hinnaks pakkunud [REDACTED] pakend ([REDACTED] apteegihind koos käibemaksuga). Ravimi hinnale lisandub manustamiskulu kas öe vastuvõtu (3035) või päevaravi (3075) teenuse näol. Taotluses on kirjeldatud, et kaasnev teenuskood sõltub ravikeskusest, kuid pole selgitatud, millises mahus kummagi koodiga arvestada. Teenuse 3035 piirhind on 18,87€ ning teenuse 3075 piirhind 79,85€. Parema teadmise puudumisel arvestame manustamiskuludega kahe teenuse aritmeetilist keskmist kulu ([REDACTED]). Seega maksab ühe patsiendi aastane ravi (4 manustamiskorda [REDACTED] Kui ühe annusena manustatakse 300mg eptinezumabi, siis maksab ühe patsiendi aastane ravi on [REDACTED].

4. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE (Inglismaa)⁶: NICE soovitab eptinezumabi kasutamist järgmistel juhtudel: patsiendid, kellel on rohkem kui 4 migreenipäeva kuus; 3 eelnevat ravi ebaõnnestunud; tootja pakub ravimit kaubandusliku kokkuleppe kohaselt. Ravi lõpetatakse pärast 12 nädalat, kui episoodilise migreeni sagedus ei lange vähemalt 50%, kroonilise migreeni sagedus ei lange vähemalt 30%. Inglismaal on heaskiidu saanud ka erenumab, fremanezumab ja galkanezumab, mida manustatakse nahaaluse süstina. Seetõttu väitsid kliinilised eksperdid, et eptinezumab on hea alternatiiv neile, kes ei ole mingil põhjusel suutelised iseseisvalt ravimit manustama. NICE on välja toonud, et pole otseseid võrdlusi võrdlemaks eelnevalt nimetatuid ravimeid, kuid kaudsed võrdlusuuringud on näidanud ravimite sarnast efektiivsust. NICE hinnangul on ka eptinezumabi kulud sarnased võrreldes erenumabi, fremanezumabi ja galkanezumabiga.

PBAC (Austraalia)⁷: PBAC hinnangus oli eptinezumabi võrreldud fremanezumab 225mg ja galkanezumab 240mg (120mg). Kaudse võrdluse kohaselt ei olnud ravimitel statistiliselt olulist erinevust migreeni – ja peavalupäevade skooris. Seega väideti, et eptinezumabi efektiivsus on samaväärne võrdlusravimitega. Taotleja oli esitanud kuluminimeerimise analüüsi galkanezumabi suhtes, kuna eptinezumab ei ole kliiniliselt efektiivsem võrdlusravimistest. Kuluminimeerimise analüüsi polnud esitatud fremanezumabi suhtes, kuid taotleja on välja toonud, et botulismitoksiiniga võrreldes on eptinezumabi ja fremanezumabi kulud väiksemad. PBAC otsus eptinezumab 100mg osas oli positiivne. Kliiniliste ekspertide hinnangul on see efektiivne valikuvõimalus migreenipatsientide täiendavaks raviks. Hinnangus on välja toodud, et eptinezumabi 300mg doos (iga 12 nädala tagant) ei ole subsideeritud PBS poolt.

Taotleja poolt esitatud uue informatsiooni kohaselt on võrreldud ainult eptinezumab 100mg ravi botulismitoksiini ja parima toetava raviga. Uuendatud majandusmudelil muudeti järgmiseid parameetreid:

- Lisatud positiivse lõpetamise kriteerium
- Eptinezumabi hind muudetud
- Botulismitoksiini annus jäetud 200TÜ
- Manustamise kulu kaasajastamine
- Sumatriptaani hinna kaasajastamine, turuosa muutmine, seoses alternatiivsete molekulide mitte turustamisega
- Teenuste hindade kaasajastamine
- Lisatud Botox ravi kõrvaltoimete kulu ja kasu mahaarvamised
- Lisatud haiguspäevade kulu info

Muudetud parameetrite ja hindade kaasajastamisega tulemused on näha järgnevas tabelis:

	Ravimi maksumus	LY	QALY	Lisanduv kulu	Lisanduv QALY	ICER (€/QALY)
Eptinezumab 100mg	■	■	■			
Botulismitoksiin	4983,79€	2,78	1,43	■	■	■
Parim toetav ravi	6437,06€	2,78	1,33	■	■	■

Tabel 4. Majandusanalüüsi tulemused

Kuna Ravimikomisjoni fremanezumabi 225mg soovitamise otsus jõustus alles hiljuti, ei saanud Tervisekassa taotlejalt küsida majandusanalüüsi võrreldes fremanezumabiga. Rahvusvahelistes uuringutes on välja toodud nende samaväärne efektiivsus.

Tervisekassa hinnangul pole kahe kliinilise uuringu HIT-6 skooride omavaheline võrdlus piisav tõendamaks eptinezumabi kliinilist paremust botulismitoksiini ees. Seda ka seetõttu, et eelnevalt välja toodud metanalüüsis hinnatakse nende efektiivsust samaväärseks. Tervisekassa hinnangul peaks sellisel juhul taotleja esitama kuluneutraalsuse analüüsi.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul on kroonilise migreeniga patsiente, kellel ebaõnnestub 3 ravirida profülaktilisi suukaudseid ravimeid ■ patsienti aastas. Eelarve mõju prognoos on esitatud hetkel eelnevalt taotluses toodud patsientide prognoosi põhjal, kuna ei ole teada, millise osakaalu täpselt saab fremanezumab. Seltsi hinnangul saaksid I-IV aastal ravi vastavalt ■ patsienti. 100%-line üleminek eptinezumabile on vähetõenäoline. Lisaks ravimi kulule kaasneb ravimi manustamisel olenevalt ravikeskusest öe vastuvõtt (3035) või päevaravi teenus (3075). Kuna taotluses ei ole prognoositud, kuidas täpselt kaasnevad teenused jagunevad, siis arvestasime lisakulu arvutustes manustamise kuludena teenuse 3025 ja 3075 aritmeetilist keskmist kulu. Lähtudes seltsi prognoosist kaasnevad eptinezumabi hüvitamisega järgnevad kulud.

Aasta	I	II	III	IV
Patsiente	■	■	■	■

Ravijuhte 1 patsiendi kohta aastas	3	3	3	3
Ravijuhte kokku	█	█	█	█
Kulu ravimile	██	██	██	██
Manustamisega seotud kulud	██	██	██	██
Kulud kokku	██	██	██	██

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Teenuse liigkasutamine tuleks rakendustingimustega välistada. Kuivõrd taotlus hõlmab vaid 100mg eptinezumabi annust ning ka kulukasulikkus ning lisakulu on leitud lähtuvalt 100mg annusest, siis tuleb rakendustingimustes sätestada, et ühe annusena ei tohi manustada rohkem kui 100mg eptinezumabi.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on pakkunud eptinezumabi raviteenusele järgnevaid rakendustingimusi:

Ravi alustamiseks eptinezumabiga peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 3) patsiendil esinevad peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega;
- 4) vähemalt kolm eelnevat suukaudset profülaktilist ravi on ebaõnnestunud.

Eelnev ravi botulismitoksiiniga ei välista üleminekut eptinezumab ravile.

Ravi eptinezumabiga lõpetatakse järgmistel tingimustel:

- 5) Ebaefektiivsuse tõttu, kui 24 nädalat pärast ravi alustamist (2 ravitsükli) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus langenud vähemalt 30% võrra.
- 6) Püsiva ravivastuse olemasolu korral arstlikul otsusel, võib ravilõpetamise otsuse teha peale 6 tsükli. Püsivaks ravivastuseks loetakse ≥ 5 punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus).

Taotleja selgitab erisusi botulismitoksiinile kehtivivatest rakendustingimustest järgnevalt:

Eptinezumabi toime algus on oluliselt kiirem ning seega on võimalik ka kiiremini hinnata raviresistentsust. Piirangu toomine teise tsükli järgselt ei vähenda ravi jätkavate patsientide osakaalu (ega suurenda), kuid ravile mittealluvate patsientide ravi lõpetamine on kiirem. Positiivne ravilõpetamise kriteerium on kliinilises praktikas osutunud liialt piiravaks. Osadel patsientidel küll tekib 5 tsükli jooksul piiripealne püsiv ravivastus, mis ravilõpetamisel siiski taandub. Seetõttu teeme ettepaneku pikendada positiivse ravilõpetamise kriteeriumi hindamist 1 tsükli võrra. Sama kriteeriumi võiks rakendada ka teenusele 235R.

Taotlejaga võib nõustuda, et ebaefektiivsust võiks eptinezumabi puhul hinnata juba peale 2 ravitsükli, kuid sarnaselt botulismitoksiiniga ning lähtudes uuringutes ravivastuse hindamisest, tuleks lähtuda peavalupäevade arvu langemist kuus 50% võrra. Positiivse ravilõpetamise hindamise nihutamist ühe tsükli jagu võib kaaluda, sest vastasel juhul alustataks patsientidel toime kadumisel nagunii ravi uuesti.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus
--	---------------

Teenuse nimetus	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
Ettepaneku esitaja	Eesti Peavalu Selts ning kaastaotlejaks on Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
Teenuse alternatiivid	235R „A-tüübi botulismitoksiin Botox 1 TÜ või Dysport 3 TÜ“ Fremanezumab 225mg (alates 2024 jaanuar)
Kulutõhusus	Võrreldes botulismitoksiiniga ICER/QALY [redacted] võrreldes parima toetava raviga [redacted]
Omaosalus	Ei
Vajadus	taotleja prognoosib I – IV aastal [redacted] patsienti. Prognoos võib olla alahinnatud ning patsiente ravile lisanduda kuni [redacted]. teenuse osutamise kordade (st viaalide) arv aastas 3 ühe patsiendi kohta ning patsientide arvu prognoosist lähtuvalt I-IV aastal [redacted].
Teenuse piirhind	[redacted]
Kohaldamise tingimused	Ravi alustamiseks eptinezumabiga peavad olema täidetud järgmised tingimused: 483 patsiendil esinevad peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega; 484 vähemalt kolm eelnevat suukaudset profülaktilist ravi on ebaõnnestunud. Ravi eptinezumabiga lõpetatakse järgmistel tingimustel: 7) Ebaefektiivsuse tõttu, kui 24 nädalat pärast ravi alustamist (2 ravitsükli) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra; 8) Püsiva ravivastuse korral, kui pärast viit ravitsükli esineb püsiv kliiniliselt oluline ravivastus, milleks loetakse ≥ 5 -punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega, või peavalu muutumisel episoodiliseks (< 15 peavalupäeva kuus) ja püsimisel sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul. Ühe manustamiskorraga ei tohi kodeerida teenust rohkem kui 1 kord (100mg).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	I aastal - [redacted] II aastal - [redacted] III aastal - [redacted] IV aastal - [redacted]
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Peavalu Selts taotleb eptinezumabi migreeni preventiooniks kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid. Eptinezumab on uuringutes näidanud võrreldes platseeboga efekti olles seejuures ka hea ohutusprofiiliga. Taotleja on eptinezumabi ja botulismitoksiini efektiivsuse võrdlemiseks teinud lisaanalüüsi võrreldes PREEMPT ning DELIVER uuringute HIT-6 skooride. Eptinezumab 100 mg ravi korral vähenes HIT-6 üldskoor võrreldes platseeboga enam kui botulismitoksiin-ravi korral, vastavalt 5 ja 2,4 punkti (vahe 2,6 punkti; CrI 95%; $p>0,05$). Taotleja on teinud majandusmudelisse parandused ning võrreldes botulismitoksiiniga saadi ICER/QALY väärtuseks [redacted] võrreldes parima toetava raviga [redacted]. Lisakulu esimesel aastal oleks taotlejapoolse patsientide prognoosi põhised [redacted] ja neljandal aastal [redacted]. Tervisekassa hinnangul pole kahe kliinilise uuringu HIT-6 skooride omavaheline võrdlus piisav tõendamaks eptinezumabi kliinilist paremust võrreldes

	botulismitoksiiniga. Seda ka seetõttu, et eelnevalt välja toodud metanalüüsid hindavad nende efektiivsust samaväärseks. Tervisekassa hinnangul peaks sellisel juhul taotleja lähtuma kuluneutraalsuse analüüsist.
--	---

6. Kasutatud allikad

¹ R. B. Lipton et al., “OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine,” *Neurology*, vol. 77, no. 15, pp. 1465–1472, Oct. 2011, doi: 10.1212/WNL.0b013e318232ab65.

² . Ashina et al., “Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial,” *The Lancet Neurology*, vol. 21, no. 7, pp. 597–607, Jul. 2022, doi: 10.1016/S1474-4422(22)00185-5.

³ Lundbeck, Data on File, “Indirect Treatment Comparison between Botox and Vyepti: HIT-6,” Feb. 2022.

⁴ Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):357-67. doi: 10.1177/0333102410379890. Epub 2010 Sep 6. PMID: 20819842; PMCID: PMC3057423.

⁵ Modern Physical Therapy: [15040 HIT 6 US English.nt \(modernpt.com\)](https://www.modernpt.com/15040-HIT-6-US-English-nt)

⁶ NICE: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349>

⁷ PBAC: EPTINEZUMAB, Solution concentrate for I.V infusion 100 mg in 1 mL, Vyepti®, Lundbeck Australia Pty Ltd - Public Summary Document – July 2022 PBAC Meeting