

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
<b>Taotluse number</b>	1481
<b>Kuupäev</b>	oktoober 2022

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Peavalu Selts taotleb uue ravimiteenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks kasutada eptinezumabi migreeni preventsiiooniks 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  $\alpha$ - ja  $\beta$ - 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, topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus PROMISE-2 (Lipton *et al*, 2020<sup>1</sup>; Silberstein *et al*, 2020<sup>2</sup>). 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:

	<b>VYEPTI 100 mg N = 356</b>	<b>VYEPTI 300 mg N = 350</b>	<b>Platseebo N = 366</b>
<b>Igakuine keskmine migreenipäevade arv (MMD) – 1. kuni 12. nädal</b>			
Algtase	16,1	16,1	16,2
Keskmine muutus	-7,7	-8,2	-5,6
Erinevus võrreldes platseeboga	-2,0	-2,6	
CI <sub>95%</sub>	(-2,9, -1,2)	(-3,5, -1,7)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
<b><math>\geq 75\%</math> MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 4. nädal</b>			
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	
<b><math>\geq 75\%</math> MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 12. nädal</b>			
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	
<b><math>\geq 50\%</math> MMD ravile reageerinute osakaal – 1. kuni 12. nädal</b>			
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	
<b>HIT-6 tulemus – 12. nädal<sup>a</sup></b>			
Algtase	65,0	65,1	64,8
Keskmine muutus	-6,2	-7,3	-4,5
Erinevus võrreldes platseeboga	-1,7	-2,9	
CI <sub>95%</sub>	(-2,8, -0,7)	(-3,9, -1,8)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	0,0010	< 0,0001	
<b>Päevi kuus, mil manustati ägeda migreeni ravimeid – 1. kuni 12. nädal<sup>a,b</sup></b>			
Algtase	6,6	6,7	6,2
Keskmine muutus	-3,3	-3,5	-1,9
Erinevus võrreldes platseeboga	-1,2	-1,4	
CI <sub>95%</sub>	(-1,7, -0,7)	(-1,9, -0,9)	
<i>p</i> -väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	

<sup>a</sup> 100 mg annuse tulemusnäitaja ei olnud eelnevalt määratud peamine teisene tulemusnäitaja.

<sup>b</sup> 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 nasofarüingit 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)<sup>3</sup> 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. Keskmise 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. Keskmise 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)<sup>4</sup> võrreldi kaudselt CGRP antikehasid (sh eptinezumab) ja botulismitoksiini. Analüüs hõlmas 10 uuringut kokku 6325 patsiendiga. Kaudsel võrdlusel vajasid 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  $\geq 15$  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  $\geq 5$ -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 ■■■ eurot. 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 16,08 eurot ning teenuse 3075 piirhind 66,37 eurot. Parema teadmise puudumisel arvestame manustamiskuludega kahe teenuse aritmeetilist keskmist kulu (41,225 eurot). Seega maksab ühe patsiendi aastane ravi (4 manustamiskorda) ■■■ eurot. Kui ühe annusena manustatakse 300mg eptinezumabi, siis maksab ühe patsiendi aastane ravi ■■■ eurot.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Ühendkuningriik** (NICE)<sup>5</sup>: eptinezumabi hindamine on pooleli, eeldatav hinnangu publitseerimise aeg on 05.05.2023.

**Kanada** (CADTH)<sup>6</sup>: 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  $\geq 3$  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-efektiivsus 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 alagrupidest, 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.

Baasstsenaariumis leiti, et eptinezumab 100 mg raviga lisandub ■ QALY võrreldes primaarse toetava raviga; eptinezumab ravi oli vastavalt ■ EUR kulukam kui võrdlusravi. Täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) oli ■ EUR võrreldes BSC-ga.

Stsenaariumianalüüsis leiti, et eptinezumab 100 mg raviga kaasneb 0,10 rohkem QALY kui botulismitoksiiniga; eptinezumab ravi oli vastavalt ■ EUR kulukam kui võrdlusravil. Täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) oli ■ EUR võrreldes botulismitoksiiniga. Lisaks on MLH leidnud primaarse toetava ravi ja botulismitoksiini kaalutud keskmine tulemus: ■

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 vajasid 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 ■ euronit (võidetakse 0,32 QALY-t). Võrreldes botulismitoksiiniga tõusis ICUR/QALY tasemeni ■ eurot (võidetakse 0,10 QALY-t). Kui mudelis muuta eptinezumabi manustamisega seotud kulu lähtuvalt päevaravi teenusekoodi maksumusest tõusevad näitajad ■ euronit (vs parim toetav ravi ja ■ euronit (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 100, 150, 200 ja 250 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	100	150	200	250
Ravijuhte 1 patsiendi kohta aastas	3	3	3	3
Ravijuhte kokku	300	450	600	750
Kulu ravimile	■	■	■	■
Manustamisega seotud kulud	12 367,5	18 551,25	24 735	30 918,75
<b>Kulud kokku</b>	■	■	■	■

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 600 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 600 patsienti. Sellisel juhul on kulu eptinezumabile (koos manustamiskuluga) ■ eurot.

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  $\geq 15$  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  $\geq 5$  punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus).

Taotleja selgitab erisusi botulismitoksiinile kehtivatest 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

	<b>Vastus ja selgitused</b>
--	-----------------------------

<b>Teenuse nimetus</b>	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Peavalu Selts ning kaastaotlejaks on Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts.
<b>Teenuse alternatiivid</b>	235R „A-tüübi botulismitoksiin Botox 1 TÜ või Dysport 3 TÜ“
<b>Kulutõhusus</b>	Ravimi müügiloo hoidja leidnud, et võrdluses parima toetava raviga on eptinezumab 100mg täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) ■ EUR ning võrreldes botulismitoksiiniga ■ EUR võrreldes. Haigekassa muudetud sisenditega olid tulemused vastavalt ■ EUR ja ■ EUR.
<b>Omaosalus</b>	Ei
<b>Vajadus</b>	taotleja prognoosib I – IV aastal 100 – 250 patsienti. Prognoos võib olla alahinnatud ning patsiente ravile lisanduda kuni 600. teenuse osutamise kordade (st viaalide) arv aastas 3 ühe patsiendi kohta ning patsientide arvu prognoosist lähtuvalt I-IV aastal 300 – 750.
<b>Teenuse piirhind</b>	■
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravi alustamiseks eptinezumabiga peavad olema täidetud järgmised tingimused: 1) patsiendil esinevad peavalud $\geq 15$ 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 $\geq 5$ -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).
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	I aastal ■ € ja IV aastal ■ €. 600 patsiendi korral on kulu aastas ■ €.



<p><b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b></p>	<p>Eesti Peavalu Selts taotleb eptinezumabi migreeni preventsiiooniks 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 tõsiseid kõrvaltoimeid (RR=0,505, 95% CI: 0,005 kuni 46,98, p &lt; 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 ■ euron, kuid võib olla ka oluliselt suurem ulatudes ■ euron (600 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

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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> 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

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

<sup>6</sup> <https://www.cadth.ca/eptinezumab>