

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

12.10.2022 nr 6

Algus kell 16.00, lõpp 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed ja kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Dupilumab, taotlus nr **1401** (Lisa 5. Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Seltsi taotlus, Tartu Ülikooli Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH53 „Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis“, kulutõhususe hinnang, väljavõte haiglaravimite komisjoni 08.07.2020 koosoleku protokollist);
2. Kaplatsizumab, taotlus nr **1428** (Lisa 6. Eesti Nefroloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang, väljavõtted haiglaravimite komisjoni 13.08.2020 ja 10.09.2020 koosolekute protokollidest);
3. Eptinezumab, taotlus nr **1481** (Lisa 7. Eesti Peavalu Seltsi taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. DUPILUMAB

Jätk 08.07.2020 arutelule.

Täiendav info:

Valminud on Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervishoiutehnoloogiatega hindamise raport TTH53 „Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis“

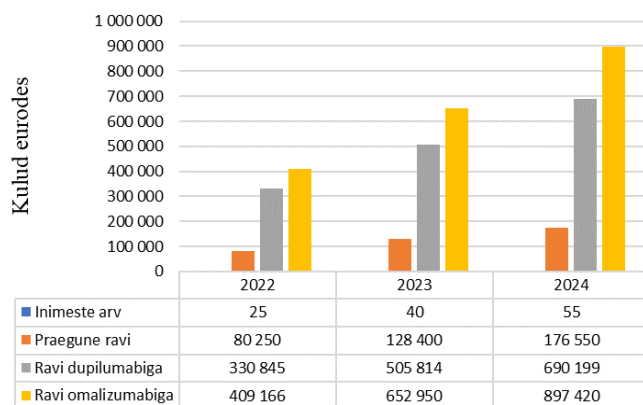
Analüüsi eesmärk oli hinnata bioloogiliste ravimite dupilumabi ja omalizumabi efektiivsust ja kulutõhusust ninapolüpoosi ravis. Kulutõhususe arvutamisel tehti lihtsustatud analüüs, milles arvestati dupilumabi ja omalizumabi katkestamismääradega raviefekti puudumise või kõrvaltoimete tekkimise tõttu, elukvaliteedi hinnangutega ning ravimite hindade ja teiste raviga seotud kuludega.

Võib eeldada, et bioloogiliste ravimite efektiivsus polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis hakkab ühel hetkel ajas vähenema, kuid pole teada, millise aja jooksul see juhtuks ja kui palju efektiivsus väheneks. Seetõttu lähtuti kaudselt tõendatud kolme aasta efektiivsuse andmetest ning kulutõhususe analüüs koostati kolme aasta perspektiivis.

Bioloogiliste ravimite kulutõhususe hindamise aluseks võeti populatsioon, kes on varem saanud vähemalt kaks korda kirurgilist ravi. Kõik kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 5% määraga aastas.

Baasstsenaariumis leiti, et dupilumabi ja omalizumabi raviga võidetakse kolme aasta jooksul vastavalt 0,55 ja 0,45 kvaliteetset eluaastat rohkem kui praeguse ravipraktikaga. Võrreldes praeguse raviga on kolme aasta perspektiivis dupilumabi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 48 620 eurot ja omalizumabi kasutamisel ... eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Raportis hinnati ka polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis bioloogiliste ravimite kasutuselevõtuga kaasnevat rahalist mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Nagu ka kulutõhususe analüüs koostati eelarve mõju analüüs kolme aasta perspektiivis.



Kirjeldatud majandusanalüüsi põhjal peaks 20 000 € ICER/QALY saavutamiseks 300mg dupilumabi hind olema ... eurot, mille saavutamiseks peaks hind langema ... %.

Kuigi taotlus hõlmab vaid dupilumabi, siis kirjeldab TTH raport ka omalizumabi kasutamist ninapolüpooside ravis. Omalizumabi puhul peaks 20 000 € ICER/QALY saavutamiseks 1mg hind olema ... eurot, mis tähendaks ravimi hinna langetamist (teistel näidustustel kehtivast hinnatasemest) ca ... %.

Kulutõhusal hinnatasemel kaasneks dupilumabi hüvitamisega 50 patsiendile kulu ... eurot.

Diskussioon

Komisjoni sõnul on vajadus täiendava ravivõimalusele järele taotletus sihtrühmas suur. Nenditi, et majandusanalüüsis leitud võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk on arvestatav, seega on ravimite efekt ninapolüpooside ravis hea. Komisjoni hinnangul on TÜ koostatud analüüs adekvaatne ja usaldusväärne ning sellest võib aktsepteeritava hinnataseme leidmisel lähtuda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et dupilumabi/omalizumabi hind langeb kulutõhusale hinnatasemele.

2. KAPLATSIZUMAB

Jätk 10.09.2020 arutelule.

Täiendav info:

Ravimi müügiloa hoidja on edastanud uuringu post-HERCULES publikatsiooni kokkuvõttena. Post-HERCULES uuringus hinnati kaplatsizumabi pikaajalist ohutust ja efektiivsust aTTP patsientidel ning korduva kaplatsizumab-ravi efektiivsust. Uuringusse kutsuti osalema HERCULES uuringu läbinud patsiendid ning neid jälgiti kolme aasta jooksul.

ATTP retsidiivi korral võisid nad saada avatud sildiga kaplatsizumabi koos plasmavahetuse (TPE) ja immuunsupresseeriva raviga (IST).

104-st post-HERCULES uuringusse kaasatud patsiendist 75 raviti HERCULES uuringus kaplatsizumabiga ja 29 raviti platseeboga. Post-HERCULES uuringuperioodil oli kõrvaltoimete ja tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus rühmade vahel sarnane. ITO (intention-to-observe) populatsioonis esines haiguse retsidiiv 11/75 patsiendil (15%) kaplatsizumabi rühmas ja 8/29 patsiendil (28%) platseeborühmas. Tõhususe ITO populatsioonis (hõlmas patsiente, kellel HERCULES uuringus ega enne post-HERCULES uuringusse kaasamist retsidiivi ei esinenud, n=78) esines TTP-ga seotud sündmusi 8% patsientidest (4/49), kes randomiseeriti kaplatsizumabi rühma vs 38% (11/29) platseeborühma randomiseeritud patsientidest. Ohutusprofiil sarnanes HERCULES uuringus leituga.

Ravimi müügiloa hoidja on teinud ka uue hinnapakkumise, mille korral Cablivi 10mg N1 maksab haiglaapteegile ... eurot.

Kulutõhususe näitaja langeb uue hinnapakkumise korral tasemeni ... EUR/QALY ning haigekassa muudetud sisendeid kasutades 182 802 EUR/QALY. Võttes arvesse kokkuhoidu tervishoiuteenuste kasutamise vähenemisest, kaasneb kaplatsizumabi hüvitamisega kahele patsiendile lisakulu ... eurot.

Diskussioon

Komisjoni sõnul on alternatiivina kättesaadav rituksimab, mis on küll aeglasema toime algusega, kuid samuti sobilik ravivõimalus. Kuivõrd patsiendid ei ole praegu ilma ravita, siis on vajadus kaplatsizumabi järele komisjoni hinnangul pigem mõõdukas.

Komisjon arutles, et kuigi ravimi hind on viimase arutelu ajal pakutuga võrreldes oluliselt langenud, siis on ravimi hind jätkuvalt liiga kõrge. Komisjon peab ravimi hüvitamist põhjendatuks, kui haigekassa sisendeid kasutades langeb kulutõhusus 40 000 EUR/QALY piiresse.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et haigekassa sisendeid kasutades langeb kulutõhusus aktsepteeritavale (40 000 EUR/QALY) tasemele.

3. EPTINEZUMAB

Taotlus: 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.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

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.

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.

Seltsi hinnangul saaksid I-IV aastal ravi vastavalt 100, 150, 200 ja 250 patsienti.

Alternatiivne ravi:

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.

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 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 ravi lõpetamisel siiski taandub. Seetõttu teeme ettepaneku pikendada positiivse ravilõpetamise kriteeriumi hindamist 1 tsükli võrra. Sama kriteeriumi võiks rakendada ka teenusele 235R.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kroonilise migreeni profülaktilises ravis on eptinezumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud, topeltpimedas 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).

Uuringusse kaasatud patsientide keskmine peavalupäevade arv oli 20,5 kuus ja migreenipäevi 16,1 kuus.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli muutus igakuises keskmises migreenipäevade arvus (*mean monthly migraine days* MMD) võrreldes algtasemega 12-nädalase raviperioodi jooksul (nädalatel 1...12).

Esmased ja peamised teised efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus PROMISE 2:

	VYEPTI 100 mg N = 356	VYEPTI 300 mg N = 350	Platsebo 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)	
p-väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
≥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%	
p-väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	
≥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%	
p-väärtus võrreldes platseeboga	0,0001	< 0,0001	
≥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%	
p-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)	
p-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)	
p-väärtus võrreldes platseeboga	< 0,0001	< 0,0001	

^a100 mg annuse tulemusnäitaja ei olnud eelnevalt määratud peamine teisene tulemusnäitaja.

^bAlgtase 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) oli avatud disainiga ühe rühmaga pikaajaline III faasi uuring, mis hindas eptinezumabi ohutust ja patsiendi-raporteeritud tulemusi kahe aasta jooksul.

- Ohutusprofiil oli kooskõlas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute ohutusprofiiliga ja kuni 96 nädala jooksul märgiti püsivat mõju patsiendiga seotud tulemustele.

Metaanalüüsis (Lu *et al*, 2021) 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% UV: 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.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

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 tsükli (5,1 aastat) ning kulud ja kasud on diskonteeritud 5% diskonteerimismääraga.

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. Uuring on valitud kuluefektiivsus 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 alarühmit, 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-t võrreldes parima 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 ... rohkem QALY kui botulismitoksiiniga; eptinezumab ravi oli vastavalt ... EUR kulukam kui võrdlusravid. Täiendkulu kasulikkusmäär (ICUR) oli ... EUR võrreldes botulismitoksiiniga.

Lisaks on MLH leidnud parima toetava ravi ja botulismitoksiini kaalutud keskmine tulemus:

...

EHK tähelepanekud:

- kuna otseseid võrdlusuuringuid eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel läbi viidud ei ole, on võrdlusandmed botulismitoksiiniga leitud võrgustik metanalüüsist, 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.
- 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.

EHK:

- 1) Muutis botulismitoksiini hinda lähtudes teenuse piirhinnast ning keskmisest kasutatavast annusest haigekassa statistika põhjal. 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) Kaasajastas 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 ... euron (võidetakse ...QALY-t). Võrreldes botulismitoksiiniga tõusis ICUR/QALY tasemeni ... eurot (võidetakse ... QALY-t).

Kui mudelis muuta eptinezumabi manustamisega seotud kulu lähtuvalt päevaravi teenusekoodi maksumusest tõusevad näitajad ... euron (vs BSC) ja ... euron (vs botulismitoksiin).

Potentsiaalne lisakulu:

Ravimi müügiloa hoidja on ühe 100mg eptinezumabi annuse hinnaks pakkunud ... eurot. Ravimi hinnale lisandub manustamiskulu kas õe vastuvõtu (3035) või päevaravi (3075) teenuse näol.

Seega maksab ühe patsiendi aastane ravi (4 manustamiskorda) ... eurot. Kui ühe annusena manustatakse 300mg eptinezumabi, siis maksab ühe patsiendi aastane ravi ... eurot.

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
Kulud kokku	■	■	■	■

Kui kõik 600 patsienti saavad ravi eptinezumabiga on kulu (koos manustamiskuluga) ... eurot.

MLH tagasiside:

- HK: „2021. a oli keskmine kasutatav annus ühe ravijuhu kohta 174 ühikut botulismitoksiini“. Viimati kaasajastatud andmed 2022 aasta kohta näitavad, et keskmine kasutatav annus teenuse kohta on 200, 84 ühikut, mistõttu tuleks mudelis meie arvates seda kasutada.
- HK: „Ravimi hinnale lisandub manustamiskulu kas õe vastuvõtu (3035) või päevaravi (3075) teenuse näol“. Meie poolt mudelis kasutatud manustamiskulu õe vastuvõutu kuluna (3035) lähtub sellest, et protseduur kestab 30 minutit (vastavalt eptinezumabi raviomaduste kokkuvõttele). Infusioon tehakse õe poolt vastavalt kliinilisele tavapraktikale ning patsient ei vaja seejärel eraldi mingit ajaliselt määratletud lisajälgimist. Seega kestab kogu protseduur koos ettevalmistusega veidi üle poole tunni ega täida päevaravis välja toodud vähemalt 4 tunni kriteeriumi, mistõttu ei ole ka päevaravi kulu arvesse võetud.
- HK: „Majandusanalüüsi tulemusi võrreldes botulismitoksiiniga ei saa pidada usaldusväärseks, sest mudel arvestab erinevat raviefekti, mis ei ole kaudsel võrdlusel tõendust leidnud“.

Esitatud mudel on üles ehitatud järgides NICE juhendis toodud häid modelleerimistavasid;

Efektiivuskriteeriumi puhul (50%line vähenemine peavalu päevades) puudub eptinezumab 100mg ja Botoxi vahel statistiline erisus, kuid on numbriline erisus, mille kasutamist eeldab hea modelleerimise tava. On oluline arvesse võtta, et võrgustik meta-analüüs oli efektiivse osas oluliselt kallutatud botulismitoksiini kasuks, kuid sellele vaatamata jäi statistiliselt oluline erinevus vaid napilt alla statistiliselt olulise määra (OR=2.43 [0.79-8.60]).

Eelpoolmainitud kallutatuse selgituseks: Eptinezumabi ja kõigi teiste CGRP ravimite puhul kasutati efektiivsus võrdluses 12 nädala efektiivsustulemusi. Botulismitoksiini kohta puuduvad kirjanduses 12 nädala efektiivsusandmed, seepärast kasutati metanalüüsis 24. Ehk efektiivse võrdluses olid botulismitoksiini patsiendid saanud kaks korda pikemalt ravi võrreldi eptinezumabiga. See paneb botulismitoksiini ebavõrdselt eelistatud positsiooni, sest teadaolevalt ei saabub botulismitoksiini maksimaalne raviefekti järk järgult ja paraneb peale 1. ravitsükli 2. ja 3. ravitsükli jooksul, samas kui CGRPde toime juba saabub päevade ja nädalatega.

- Lisaks peame oluliseks veelkord rõhutada, et kuna Balti ravijuhised soovivad võrdlusravimina kasutada samal näidustusel kõige enam kasutatavat ravi, siis ei ole see antud juhul botulismitoksiin (kuna alla veerandi patsientidest - 140 patsienti 600st - kasutab seda), vaid võrdlusravimina tuleb käsitleda siiski ägeda hoo ravi – mudelis nimetatud kui „parimat toetav ravi“.
- 100% patsientide lülitamine eptinezumabile on kliinilisest seisukohast ebatõenäoline.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Eptinezumabi efekt on võrreldav teiste varasemalt arutatud migreeni ravis kasutatavate monoklonaalsete antikehade (erenumab ja fremanezumab) efektiga ehk vähendab migreenipäevi kuus umbes kahe päeva võrra. Meile ei ole esitatud andmeid, mis näitaksid, et ravim(id) on botulismitoksiinist oluliselt efektiivsemad. Komisjoni hinnangul on monoklonaalsete antikehade manustamine patsiendile oluliselt mugavam ja vähem tüsilik kui botulismitoksiini manustamine. Komisjon nentis, et botulismitoksiini kasutamine siiski kasvab - kui eelmisel aastal sai ravi 100, siis sel aastal on ravi saanud juba 150 patsienti. Komisjon arutles selle üle, et eptinezumabi ravi määraks ja ravivastust hindaks sarnaselt botulismitoksiiniga neuroloog, seetõttu võib neuroloogide vastuvõttude kättesaadavus ka eptinezumabiga ravi saajate hulka mõjutada.

Komisjon ei nõustu müügiloa hoidja väitega, et kohasem võrdlus majandusanalüüsis on parim toetav ravi. Parim toetav ravi oleks kohane võrdlus juhul, kui 150 patsienti esmalt botulismitoksiiniga ära ravitaks ning seejärel arstil valik tekiks, kas edasi ravida parima toetava ravi või eptinezumabiga. Monoklonaalsete antikehade hüvitamise piiramist nendele patsientidega, kellele botulismitoksiin ei ole miskipärast tehtav, ei ole varasemalt kaalutud, sest komisjoni hinnangul ei ole võimalik selliseid patsiente usaldusväärselt kirjeldada. Pigem jääb botulismitoksiini kasutamine inimese soovi taha. Kuna eptinezumabi paremus botulismitoksiinist ei ole veenvalt tõestatud, siis tuleb komisjoni hinnangul lähtuda kuluminimeerimise analüüsist. Praeguse hinnapakumise juures on eptinezumab siiski botulismitoksiinist oluliselt kulukam ravivalik. Oluliselt mugavama manustamise (kehtib eelkõige subkutaanse manustamise korral) tõttu võiks väikest hinnaerinevust botulismitoksiinist lubada, aga see peaks jääma maksimaalselt 10% piiresse.

Komisjon toetab Eesti Peavalu Seltsi ettepanekut botulismitoksiini teenuse puhul positiivse ravilõpetamise kriteeriumi hindamise pikendamist 1 tsükli võrra, sest ravi uuesti alustamine ei ole ka praegu kehtivate rakendustingimuste juures keelatud.

Kokkuvõttes toetab komisjon eptinezumabi hüvitamist tingimusel, et ravi maksumus on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalsele hinnatasemele.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija