

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1481
<b>Kuupäev</b>	18.04.2022

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitusel tehtud.*

Teenuse meditsiiniline näidustus: „Migreeni preventatsioon kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid“ on õige, asjakohane ja põhjendatud.

Kroonilise migreeni diagnoosi kriteeriumid põhinevad Rahvusvahelisel Peavalude Klassifikatsioonil (IHS, Cephalalgia 2018)

Eptinezumabi kasutamise tingimused on selgelt sõnastatud, need on dokumenteeritavad ja jälgitavad.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.*

Taotluses kirjeldatakse kroonilise migreeni levimust ja koormust ühiskonnale:

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. Tervishoiuressursside kasutus ja otsesed kulud kasvavad koos peavalupäevade arvu suurenemisega (Silberstein, 2018).

Kroonilise migreeni all kannatab 2–4% täiskasvanutest. Igal aastal muutub 2,5% episoodilise migreeni patsiendi migreen krooniliseks. Kroonilise migreeniga on tegemist umbes 8%-l kõikidest migreenijuhtudest. Eriti suur on kroonilise migreeni esinemissagedus 18–49 aastastel ehk viljakas ja tööealises vanuses naistel (Buse, 2012).

Taotluses esitatud informatsioon on adekvaatne ja ajakohane.

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (*p*-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus<sup>1</sup>, täpsus<sup>2</sup>, spetsiifilisus<sup>3</sup>, tundlikkus<sup>4</sup> ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</p>	<p><b>PROMISE-2</b> oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis hindas eptinezumabi efektiivsust ja ohutust kroonilise migreeni preventsionis (Lipton et al, 2020; Silberstein et al, 2020).</p> <p>Kokku randomiseeriti 1121 täiskasvanut kolme rühma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eptinezumab 100mg (n=372)</li> <li>• Eptinezumab 300mg (n=374)</li> <li>• Platseebo (n=375)</li> </ul> <p>Uuringus osalesid kroonilise migreeniga patsiendid vanuses 18-65 aastat (keskmine vanus oli 40,5 aastat). Enamik patsiente oli naissoost (88,2%). Keskmine peavalupäevade arv kuus oli 20,5 ja keskmine migreenipäevade arv kuus oli 16,2. Migreeni ennetavate ravimite kasutamine pidi olema pidev 3 kuud või enam enne skriiningut.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Patsiendid said kuni kaks annust eptinezumabi, 100 mg või 300 mg, vastavalt ravirühmale.</p> <p>Ravimit manustati infusioonina 30 minuti jooksul, mida võis vajadusel pikendada 15 minuti võrra. Patsiente jälgiti vähemalt 2 tundi pärast ravi.</p>
<p>Võrdlusravi Uuringus võrdlusena käsitletud</p>	<p>Patsiendid said kuni kaks annust platseebot.</p>

<sup>1</sup> Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

<sup>2</sup> Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

<sup>3</sup> Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

<sup>4</sup> Uuringu tundlikkus (*sensitivity*) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

<i>ravi/teenuse kirjeldus</i>	Platseebot manustati infusioonina 30 minuti jooksul, mida võis vajadusel pikendada 15 minuti võrra. Patsiente jälgiti vähemalt 2 tundi pärast ravi.
Uuringu pikkus	32 nädalat
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	12-nädala analüüs (Lipton et al, 2020): Migreenipäevade arvu kuus (MMD, ingl k monthly migraine days) keskmine muutus algväärtusest kuni 12. nädalani.  24-nädala analüüs (Silberstein et al, 2020): MMD arvu keskmine muutus algväärtusest kuni 24. nädalani.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<b>MMD vähenemine nädalatel 1–12:</b> Võrreldes platseeboga vähenes MMD eptinezumab 100 mg rühmas –2,0 ning 300 mg rühmas –2,6 võrra (mõlemad p<0,0001).  <b>MMD vähenemine nädalatel 1–24:</b> Vahe platseeboga püsis sama, MMD vähenemine vastavalt –2,0 ja –2,6 võrra
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<b>Peamised teised tulemusnäitajad:</b>  12-nädala analüüs (Lipton et al, 2020): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥75% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–4,</li> <li>• ≥75% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–12,</li> <li>• ≥50% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–12,</li> <li>• patsientide osakaal, kellel esines migreen 1 päev pärast ravimi manustamist,</li> <li>• muutus migreeni päevases esinemissageduses nädalatel 1–4,</li> <li>• muutus HIT-6 koguskooris algväärtusest kuni nädal 12,</li> <li>• migreeni hooravimite kasutamine nädalatel 1–12.</li> </ul> 24-nädala analüüs (Silberstein et al, 2020): <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥50% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,</li> <li>• ≥75% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,</li> <li>• 100% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,</li> <li>• migreeni hooravimite kasutamine nädalatel 1–42,</li> <li>• keskmine peavalupäevade arv kuus.</li> </ul> Ravimitekkese peavaluga (MOH, ingl k

	<p>medication overuse headache) patsientide alagrupi analüüs (Diener et al, 2021):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MMD arvu keskmine muutus algväärtusest kuni 12. nädalani.</li> </ul>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p><b>≥75% ravivastusega patsientide osakaal:</b> Mõlemas eptinezumabi rühmas oli suurem tõenäosus <math>\geq 75\%</math> ravivastuse saavutamiseks kui platseebo rühmas. Statistiliselt oluline vahe tekkis juba esimese annuse järgselt ning püsis teise annuse järgselt.</p> <p><b>≥50% ravivastusega patsientide osakaal:</b> Mõlemas eptinezumabi rühmas oli suurem tõenäosus <math>\geq 50\%</math> ravivastuse saavutamiseks kui platseebo rühmas. Statistiliselt oluline vahe tekkis juba esimese annuse järgselt ning püsis teise annuse järgselt</p> <p><b>100% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24:</b> 100% ravivastusega patsientide osakaal eptinezumab 100 mg rühmas kõikus vahemikus 7,9%–19,4%, eptinezumab 300 mg rühmas 13,4%–21,7% ja platseebo rühmas 2,7%–9,6%. Iga 4-nädalase intervalli ajal oli mõlemas eptinezumabi rühmas rohkem 100% ravivastusega patsiente kui platseebo rühmas.</p> <p><b>Muutus HIT-6 skooris algväärtusest kuni nädal 12:</b> Migreeni mõju hindamisel elukvaliteedile kasutatakse HIT-6 (ingl k Headache Impact Test) testi, kus skoor 56–59 tähendab, et peavalude mõju elule ja elukvaliteedile on märkimisväärne (ingl k substantial impact) ning skoor <math>\geq 60</math> tähendab, et mõju on väga suur (ingl k severe impact). PROMISE-2 uuringus langesid ligi 90% patsiente „väga suure mõju“ kategooriasse.</p> <p>Eptinezumab 300 mg rühma muutus HIT-6 skooris oli statistiliselt oluline võrreldes platseeboga (erinevus <math>-2,9</math>, <math>p &lt; 0,0001</math>). Eptinezumab 100 mg rühma muutus HIT-6 skooris oli nominaalselt statistiliselt oluline võrreldes platseeboga (erinevus <math>-1,7</math>, <math>p = 0,001</math>)</p> <p><b>Ravimitekkese peavaluga (MOH) patsientide alagrupi analüüs:</b></p>

	<p>PROMISE-2 uuringus osales 431 patsienti, kellel oli diagnoositud krooniline migreen ja MOH (eptinezumab 100mg n=139; 300mg n=147; platseebo n=145). Muutus migreenipäevade arvus 12. nädalal oli statistiliselt oluline ja suurem kui kogu populatsioonis: 100 mg rühmas muutus vs platseebo -3,02 (95% CI -4,56, -1,52; p&lt;0,0001) ja 300 mg rühmas muutus vs platseebo -3,2 (95% CI -4,66, -1,78; p&lt;0,0001)</p>
--	---

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Taotluses on esitatud randomiseeritud topeltpimedada uuringu PROMISE-2 ja pikaajalise avatud profiiliga jälgimisuuringu PREVAIL (Kudrow, 2021) andmed ravimi ohutuse kohta.

Eptinezumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid nasofarüingiit ja ülitundlikkusreaktsioonid. Ülitundlikkusreaktsioone esines 3-4% patsientidel, enamasti infusiooni ajal ja need ei olnud tõsised. Sagedasemad ülitundlikkusreaktsioonid olid kihelus, lööve, punetus, nõgestõbi ja angioödeem.

Kõrvaltoimete käsitlemisega olulisi kulusid ei kaasne.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Taotletav tervishoiuteenus on tõenduspõhine

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

*Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervises seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.*

Alternatiivse teenusena on kroonilise migreeni raviks kasutusel A-tüübi botulismitoksiin (teenuse kood 235R). Tervishoiuteenuse taotluses nr. 1346 (2018 a.) on hinnatud, et botulismitoksiini ravi oleks näidustatud ca 600-le patsiendile aastas. Kuna antud ravi saavad osutada vaid vastava koolituse läbinud neuroloogid, siis hetkel on suutlikkus seda ravi osutada ca 100-le patsiendile aastas.

#### 7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.*

Taotluses on esitatud Euroopa Peavalu Föderatsiooni ravijuhendi (Steiner, 2019) ja Ameerika Peavalu Seltsi ravijuhendi (AHS, 2019) soovitusel. Mõlemas juhendis on kroonilise migreeni profülaktikaks näidustatud nii A-tüübi botulismitoksiin kui CGRP monoklonaalsed antikehad.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

*Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.*

Eptinezumabi manustatakse 30-minutilise veenisisesse infusioonina lahjendatuna 100 ml-s 0,9% naatriumkloriidlahuses. Õde valmistab ravimi infusiooniks ette ning manustab ravimi infusiooni teel. Manustamine toimub infusiooniks ettenähtud ruumis. Eptinezumabi soovituslik annus on 100 mg iga 12 nädala järel. (Vyepti, Ravimiomaduste kokkuvõte)

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.*

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja - Neuroloogia eriarstiabi osutavad tervishoiuasutused – on asjakohane, kuna kroonilise migreeni diagnoosimine ja ravimine kuulub kindlasti neuroloogide pädevusse

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – Ravimit manustatakse kas päevaravis või õde iseseisva vastuvõtu käigus ambulatoorselt – on asjakohane, kuna veenisisesse infusiooni ettevalmistus, manustamine ja patsiendi jälgimine kuulub õde pädevusse

9.3. Raviarve eriala – Neuroloogia – on asjakohane

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – Tegemist on standardse protseduuriga – on asjakohane

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus - Eraldiseisvat väljaõpet ei ole vaja. Õde peab tutvuma ravimi manustamise juhendiga. Ravimit manustab infusiooni teel õde, kes peab viibima patsiendi juures kogu ravimi manustamise aja ja selle järgselt – selgitus on asjakohane

9.6. Teenuseosutaja valmisolek - Teenust saab kasutada koheselt. Täiendavat investeeringut vaja ei ole – hinnang on asjakohane

## **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Teenust ei ole Eestis varem osutatud

## **11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.*

Teenust vajavate isikute ja kordade arvu prognoosi arvutamisel on aluseks võetud, et kroonilise migreeniga patsiente, kellel ebaõnnestub 3 ravirida profülaktilisi suukaudseid ravimeid on Eestis hinnanguliselt 600 patsienti aastas (THT taotlus 1346, 2018).

Andmed on taotluses esitatud tabeli kujul ning arvutuskäik on loogiline ja arusaadav.

Omalt poolt lisaksin, et botulismitoksiin ei ole efektiivne kõigile kroonilise migreeniga patsientidele ja need patsiendid suunduksid botulismitoksiini ravilt eptinezumabi ravile.

Samuti võib arvata, et võimalusel valiksid osad patsiendid mugava ja vähem valutut veenisese infusiooni botulismitoksiini asemel (mis eeldab 31-39 lihasesese süsti tegemist pea- ja kaela piirkonda), mistõttu eptinezumabi grupp võib suurened. Mõlemat ravi tehakse 12-nädalase intervalliga ja mõlema ravi puhul on protseduuri kestus ca 30 minutit.

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.*

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – Lisandub kas teenus 3035 (õe iseseisev vastuvõtt) või 3075 (päevaravi) – on asjakohane

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule - 6260 (botulismitoksiinravi planeerimine ja ravimi manustamine) – on asjakohane

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? - Ei, botulismitoksiinravi kasutatakse edasi samas mahus (hetkel suutlikkus ravida kuni ca 90-100 patsienti aastas) – on asjakohane

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? - 0% - tegemist on juba varasemalt planeeritud 600 patsiendiga, kellest osad erinevatel põhjustel pole efektiivse ravini jõudnud või ei ole olemasoleva raviga soostunud – hinnang on õige.

Lisaksin omalt poolt, et A-tüübi botulismitoksiin ei ole efektiivne kõigile kroonilise migreeniga patsientidele, kellel seda on kasutatud. Nende patsientide

ravivajadus on hetkel katmata ja nad võiksid abi saada uuest taotletavast teenusest.

- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Täiendaksin, et teenuse osutamiseks ühel aastal on vajalikud järgmised vahendid: veenikanüül x 3, infusioonisüsteem x 3, Sol. NaCl 0,9%-100 ml x 3

- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Täiendan: Aasta jooksul kolm steriilset 30G nõel-süstalt (Taotlus 1346 /2018 a.)

- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Eptinezumabi mõju puudele uuriti 2-aastases uuringus PREVAIL. Uuringusse sisenedes oli enamikel (84,4%) patsientidel raske puue (mõõdetuna MIDAS skoori järgi). Pärast eptinezumabi ravi oli 12. nädalaks raske puudega patsientide osakaal langenud 26,8%-ni. Lisaks tõusis vähese puudega või ilma puudeta patsientide Lk 35 / 40 osakaal 5,5%-ilt uuringu alguses 43,1%-ni nädalal 12 ja 59,4%-ni uuringu lõpus (nädal 104).

Eptinezumabi mõju otseselt töövõimetuse kestusele ei ole uuritud, kuid on iseenesest mõistetav, et kui nii piinavast haigusest tingitud puuet on võimalik leevendada, siis tuleks seda teha.

Nõustun taotluses esitatud seisukohaga.

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;*

*2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;*

*3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.*

1) Teenust kasutatakse siis, kui kroonilise migreeni eelnev profülaktiline ravi vähemalt kolme suukaudse preparaadiga on ebaõnnestunud

2) Teenus parandab elukvaliteeti ja kergendab haigust

3) Ravimi kõrge hinna tõttu ei ole omaosalus põhjendatud

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.*

Teenuse osutamise aluseks on kroonilise migreeni diagnoos, mis põhineb rahvusvahelistel diagnoosi kriteeriumitel (IHS, Cephalalgia 2018). Kroonilise migreeni diagnoosimise ja raviga tegelevad neuroloogid, teenuse väärkasutamine on ebatõenäoline.



Teenuse liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna ravi alustamiseks ja lõpetamiseks on seatud konkreetsed kohaldamise tingimused, mille järgimine peab olema haigusloos dokumenteeritud ja teenus sisaldub haigekassaga sõlmitud lepingumahus.

#### 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

*Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.*

Patsiendi isikupära ravitulemusi ei mõjuta

#### 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

*Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.*

Taotluses on teenuse kohaldamise tingimused sõnastatud järgnevalt:

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).

Olen nõus ravi alustamise ja lõpetamise tingimuste ja nende kohta antud selgitustega.

#### 17. Kokkuvõte

*Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnevat informatsiooni. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.*

Antud taotlus on esitatud hüvitamiseks kroonilise migreeni profülaktilist ravi eptinezumabiga. Krooniline migreen on raske invaliidistav haigus, mis avaldub töövõimelises eas ning ilma efektiivse ravita pärsib muidu terve inimese sotsiaalse-, tööalase- ja ühiskondliku funktsioneerimise. Kroonilise migreeni ravis on võtmeroll profülaktilisel ravil. Kõik seni soodustusel olevad profülaktilised ravimid on migreeni tekkemehhanismi suhtes mittespetsiifilise toimega. Suukaudsed profülaktilised ravimid jäävad paljude patsientide jaoks ebaefektiivseks või on kõrvalnähtude tõttu talumatud. Kroonilise migreeni teise rea profülaktilise ravimina on EHK poolt soodustatud botulismitoksiin (Botox®), mida manustab spetsiaalse kvalifikatsiooniga neuroloog. Ravi kättesaadavust piirab vastava koolitusega neuroloogide puudus, hetkel on suutlikkus ravida kuni 100 patsienti aastas. Samuti ei ole ka botulismitoksiin efektiivne kõigile kroonilise migreeniga patsientidele ja nende patsientide ravivajadus on hetkel katmata. Erinevalt eelpoolmainitud

ravimitest on eptinezumab (Vyepti®) migreenispetsiifilise toimetemehhanismiga: monoklonaalne antikeha, mis seondub CGRP (kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi) retseptoriga ja ennetab seeläbi selle vasodilatoorset ja neuromoduleerivat toimet migreeni patogeneesis. Eptinezumabi manustatakse 30 minutilise intravenoosse infusioonina iga 12 nädala järel ja ravimit saab manustada öde, mistõttu selle kättesaadavus oleks oluliselt parem. Mõlema teise valiku ravimi ohutus ja efektiivsus on tõestatud topeltpimedate randomiseeritud III faasi uuringutega. CGRP monoklonaalsete antikehade kasutamist kroonilise migreeni preventsooniks soovivad rahvusvahelised ravijuhised. Eptinezumabi kasutamine peaks toimuma vastavalt kohaldatud tingimustele, mis on taotluses kirjeldatud.

## 18. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.*

*Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.*

American Headache Society (AHS). The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. Headache. 2019;59(1):1-18.

Botox. Ravimiomaduste kokkuvõte.

[https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1679902.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1679902.pdf)

Buse DC et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. Headache. 2012a. Nov-Dec;52(10):1456- 70.

Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache. 2012b. 52(1):3-17.

International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.

Kudrow D, Cady RK, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. BMC Neurol. 2021 Mar 19;21(1):126.

Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology*. 2020;94(13):e1365-e1377.

Silberstein S, Diamond M, Hindiyeh NA, 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. *J Headache Pain*. 2020 Oct 6;21(1):120.

Silberstein SD, Lee L, Gandhi K, Fitzgerald T, Bell J, Cohen JM (2018) Health care resource utilization and migraine disability along the migraine continuum among patients treated for migraine. *Headache* 58:1579–1592. <https://doi.org/10.1111/head.13421>

Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Aids to management of headache disorders in primary care. *The Journal of Headache and Pain*. 2019;20(1):1-52.

Tervishoiuteenuse taotlus nr 1346 – Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks. 2018.

Vyepti. Ravimiomaduste kokkuvõte.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_et.pdf)