

# EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Peavalu Selts
1.2 Taotleja postiaadress	L. Puusepa 8H, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	katrin.pold@ivkh.ee
1.5 Kaastaotleja	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	Pille.Taba@kliinikum.ee
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Katrin Pöld
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	katrin.pold@ivkh.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	-

2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Kroonilise migreeni profülaktiline ravi eptinezumabiga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus	
<i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Krooniline migreen on raske invaliidistav haigus, mis avaldub juba nooremas elueas ning ilma efektiivse ravita püsib muidu terve inimese sotsiaalse-, tööalase- ja ühiskondliku funktsioneerimise.</li> <li>❖ Krooniline migreen on piinav haigus väga sagedaste migreenihoogude tõttu. Migreenihoo korral on patsiendi elukvaliteet samaväärne tetrapleegiaga patsientidega.</li> <li>❖ Krooniline migreen on üks enim ühiskondlikku kahju toov haigus, mille tagajärjel esineb suurim produktiivse tööea kadu, suureneb oluliselt tervishoiuressursside kasutamine ning vajadus sotsiaalabi järele.</li> <li>❖ Krooniline migreen on aladiagnoositud ning alaravitud.</li> </ul>	

## Haiguse ülevaade.

Migreen on üks enamlevinud haigustest maailmas, mille koormus ühiskonnale on äärmiselt suur. 2016. aasta andmetel oli migreen alla 50-aastaste meeste ja naiste seas enim puuet põhjustavatest haigustest 1. kohal, mis näitab tõhusa ravi puudumist (Steiner TJ 2018, GBD 2016). Rohkem kui 90% migreeni põdevatest inimestest ei saa migreenihoo ajal normaalselt funktsioneerida ja Maailma Terviseorganisatsioon on väitnud, et tõsised migreenihood on sama invaliidistavad kui tetrapleegia (Solanki N, 2018).

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, 2012a).

Kroonilise migreeniga patsientidest on suur osa kvalifitseeritud raske puudega patsientideks. Näiteks esines 84,4% eptinezumabi ravimiuuringutesse kaasatud kroonilise migreeniga patsientidest uuringusse kaasamise hetkel MIDAS testi (migreenist sõltuva puude raskusastme määramise test; ingl k *Migraine Disability Assessment Test*) tulemuste kohaselt raske puue. Enamus juhtudel on see haigus invaliidistav. Raske kuluga migreeni puhul on püsiva töövõime kaotus Eesti seadusandluse järgi 50–60% (Riigiteataja, 2002).

Kroonilise migreeniga kaasneva väga sagedase tugeva peavalu tõttu on haigusel äärmiselt kurnav iseloom ja kahjustav mõju patsiendi füüsilisele ja sotsiaalsele võimekusele ning tööalasele toimetulekule. Patsiendid veedavad pooled või isegi rohkem päevi kurnava valu ja sellega kaasnevate sümptomite (iiveldus, oksendamine, fonofobia, fotofobia) all kannatades. Lisaks vahetutele sümptomitele invaliidistab migreenipatsiente hirm hoogude ees, mistõttu tõmbutakse tagasi töö- ja sotsiaalsest elust. Sageli kannatavad seetõttu lähisuhted, pereplaneerimine ja eneseteostus.

Väga tihti on kroonilise migreeni kaasuvaks probleemiks liiga sagedane peavaluravimite tarvitamine, millest areneb välja ravimitekkene pevalu (MOH, ingl k *medication overuse headache*), mis süvendab haigusseisundit ja halvendab patsiendi elukvaliteeti. Ravimitekkelist pevalu esineb ligikaudu 50% kroonilist migreeni põdevatest isikutest ja nende haiguskoormus on oluliselt suurem võrreldes kroonilise migreeniga patsientidega, kellel ravimitekkelist pevalu ei kaasne. Sellistel puhkudel diagnoositakse patsiendil kaks peavalusündroomi ja nende ravi on oluliselt tüsikum võrreldes episoodilise migreeni haigetega.

Oluliseks haigusseisundit raskendavaks faktoriks kroonilise migreeniga patsientidel on sageli väljakujunev komorbiidsus mitmete psüühikahäiretega, (depressioon, ärevus, foobiad, unehäired jt). Samuti esineb neil patsientidel sage komorbiidsus mitmete somaatiliste häiretega nagu kardiovaskulaarsed haigused, rasvumine ning respiratoorsed häired.

### **Migreeni ravi.**

Kroonilise migreeni ravi on profülaktilisel ravil võtmeroll. Profülaktilise ravi eesmärk on vähendada migreenihoogude intensiivistumist ning ebaefektiivse hooravi ning MOH kaasumise korral ka ravikoormust patsiendile tervikuna.

Kõik seni soodustusel olevad profülaktilised ravimid on migreeni tekkemehhanismi suhtes mittespetsiifilise toimega. Olemasolevad suukaudsed profülaktilised ravivalikud jäävad paljude kroonilise migreeni patsientide jaoks ebapiisavaks.

Teise rea profülaktilise migreeniravimina on EHK poolt soodustatud botulismitoksiin (Botox®), mida manustab spetsiaalse kvalifikatsiooniga neuroloog.

Botulismitoksiini kasutamist piirab võimalus saada kodulähedast ravi, patsientide allodüüniast tingitud pelglikkus protseduuriga kaasnevate rohkete süstetega pea-, kaela- ja õlavöötme piirkonda, ning aeganõudev raviefekti saavutamine.

### **Taotletav teenus.**

Eptinezumab (Vyepi®) on näidustatud migreeni ennetamiseks täiskasvanutel, kellel on vähemalt 4 migreenipäeva kuus. **Käesolev taotlus esitatakse eptinezumabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu kroonilise migreeni teise rea profülaktilise ravina patsientidel, kelle jaoks suukaudne profülaktiline ravi on ebapiisav või talumatu.**

Erinevalt eelpoolmainitud ravimitest on eptinezumab migreenispetsiifilise toimemehhanismiga ravim: monoklonaalne antikeha, mis seondub CGRP (kaltsitoniini geeniga seotud peptiidi) retseptoriga ja ennetab seeläbi selle vasodilatoorset ja neuromoduleerivat toimet. Eptinezumabi manustatakse 30 minutilise intravenoosse infusioonina iga 3 kuu järel.

**Kroonilise migreeni ravi täiendamine uute kaasaegsete ravivõtetega on olulise mõjuga nii patsiendi elule, kui ka ühiskondlikule toimivusele.**

**Täna, 21. sajandil, on olemas piisavalt lai ravivõimaluste valik, et ükski patsient ei peaks invaliidistuma kroonilise migreeni tõttu. Ravivalikud tuleb teha kättesaadavaks ka Eesti patsientidele.**

## **3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus**

### **3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)**

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

**NB!** Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.

Migreeni preventioon kroonilise migreeniga täiskasvanutel, kellel ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu suukaudseid profülaktilisi migreeniravimeid.

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	G43 – Migreen
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p><b><u>Haiguse ülevaade</u></b></p> <p>Migreenihoo kliinilised tunnused episoodilise ja kroonilise migreeni puhul tavaliselt ei erine. Eristamine toimub hoogude sageduse alusel: kroonilise migreeni korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus, millest 8 päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele ja seda 3 kuu vältel (IHS, 2018).</p> <p>Migreenihoo ajal kogevad patsiendid pulseerivat, mõõduka kuni tugeva kuni intensiivsusega ühepoolset peavalu, mis kestab ilma ravita 4–72 tundi (IHS, 2018; Vetvik, 2017). Samuti võib esineda iiveldust ja/või oksendamist, valgus- ning helitundlikkust ning lõhnakartust. Hoo ajal ei talu inimene isegi tavapärasest füüsilist tegevust ning vajavad enamjuhul lamamisrežiimi.</p> <p>Prodroom ehk ettehoiatavad sümptomid esinevad 75% patsientidel ja algavad mitu tundi kuni mitu päeva enne migreeni (IHS, 2018; AHS, 2019). Prodroomi sümptomite hulka võivad kuuluda hüper- või hüpoaktiivsus, depressioon, haigutamine, meeleolu muutused, valgustundlikkus, kaelavalu ja väsimus (IHS, 2018; Charles, 2017). Postdromaalsed sümptomid nagu väsimus, keskendumisraskused ja kaela jäikus võivad püsida kuni 48 tundi pärast migreeni (IHS, 2018).</p> <p>Kuni 80% migreeni põdevatest inimestest kogeb peavaluhoo ajal aga ka püsiva sümptomina vähemalt ühte allodüünia (valu, mis tuleneb stiimulist, mis tavapäraselt ei ole valu) sümptomit. Need võivad kirjeldada pea- ja kaelapiirkonna puudutamisel tekkivat valu, nagu näiteks pea padjale toetumine või mütsi kandmine, kõrvarõngaste või kaelakee kandmine. Allodüünia esinemine võib olla üheks takistuseks patsientide puhul, kes vajaksid peapiirkonda süstitava botulismitoksiini manustamist.</p> <p><b>Haiguse invaliidistav iseloom</b></p> <p>Tihti eeldatakse, et haiguse invaliidistuv mõju tuleb peavalu hoogude raskusest. Kuid see on palju komplekssem. Kroonilise migreeni puhul on patsiendi jaoks elumuutev nii osade peavaluhoogude invaliidistav iseloom, kuid eelkõige hoogude sagedus. Kroonilise migreeni puhul on peavalud väga sagedased, osal patsientidest (ca 2%) esineb valuhooge iga päev.</p> <p>Koos pidevate valuhoogudega kujunevad välja haigusega kaasnevad hirmud – hirm välja minna, hirm sotsiaalse hakkamasaamise pärast, hirm toimetuleku ees, hirm tuleviku ees.</p> <p>Haigusliku halvenemises mängivad osa patsientide püüd valu leevendada liiga sagedase valuvaigistite tarvitamisega. Seetõttu on kroonilise migreeni ravis väga oluliseks aspektiks migreeni tüsistumine nn ravimitekkese peavaluga, mis on defineeritud kui <math>\geq 15</math> peavaluga päeva kuus, mis on kestnud vähemalt kolm kuud ning millega kaasneb valuvaigistite liigtarvitamine 10–15 päeva kuus või rohkem, olenevalt ravimgrupist (IHS, 2018).</p> <p>Hinnanguliselt esineb ravimitekkest peavalu kuni 70%-il kroonilise migreeniga patsientidel (Diener, 2020). On leitud, et ravimitekkese peavalu kaasnemisel esineb kroonilise peavaluga patsientidel sagedamini rasket puuet (79%) kui ilma selleta patsientidel (53%) (Kristoffersen, 2018). Mõningate</p>	

patsientide puhul on ravimite liigtarvitamine kestnud juba aastaid, osadel patsientidel võib olla väljakujunenud ravimisohtlus. Ravimitekkese peavalu kaasumise korral on ravi edukus tervikuna palju väiksem kui ainuüksi kroonilise migreeniga patsientidel.

### **Patofüsioloogia ja CGRP roll**

**Erinevalt teistest hetkel soodustingimustel kättesaadavatest migreeni profülaktilistest ravimitest, mõjub eptinezumab spetsiifiliselt kaltsitoniini geeniga seotud peptiidile (CGRP), mis omab olulist rolli migreenivalu tekkimises.**

Migreeni patofüsioloogia on keeruline ja hõlmab mitut ajupiirkonda. Uuringud on leidnud, et hüpotalamus omab rolli migreeni tekkimisel (Iyengar, 2019). Samuti on postuleeritud, et migreeni esilekutsumisel mängib rolli kortikaalne leviv depressioon (elektrofüsioloogiline fenomen, kus aeglane depolarisatsiooniline levib üle ajukoore ja millele järgneb pärsitud ajutegevus) (Iyengar, 2019; Vetvik, 2017; Close, 2019).

Migreenihoo ajal aktiveerub trigeminovaskulaarne süsteem ja algatab rea keemilisi protsesse kolmiknärvilise sensoorsetes lõpmetes. **Kaltsitoniini geeniga seotud peptiid (CGRP)** toimib kolmiknärvilise süsteemile, põhjustades sensoorsete neuronite sensibiliseerimist. See protsess on seotud migreenivaluga. CGRP blokeerimine pärsib notsitseptiivse valu ülekandumist kõvakestale, samuti kontrollib talamuse aktiivsust ja vasodilatatsiooni.

Migreenihoo ajal täheldatud kortikaalne leviv depressioon vabastab rakuväliseid kaaliumi- ja vesinikioone ja põletikuvastaseid aineid, mis aktiveerivad kolmiknärviliseid lõpmeid, põhjustades CGRP vabanemist. Põletikulised vahendajad aktiveerivad ja sensibiliseerivad perifeerseid ja tsentraalseid kolmiknärviliseid neuroneid, mille tulemuseks on migreenivalu sümptomid, nagu pulseerimine, allodüünia ja lihaste tundlikkus.

### **Kroonilise migreeni profülaktiline ravi**

#### **Suukaudne profülaktiline ravi**

Profülaktilist ravi alustatakse suukaudsete preparaatidega (amitriptüliin, propranoolol, topiramaat). Nende ravimite kasutamisega on spetsialistidel pikaajaline kogemus, ravimitel on teadaolev efektiivsus ning kõrvaltoimed. Samas kaasnevad raviga sagedased häirivad kõrvaltoimed ning ravi ei taga efektiivsust kõigile patsientidele. Ravi ebaefektiivsus ja süsteemsed kõrvaltoimed, eriti kesknärvilise süsteemi kõrvaltoimed nagu sedatsioon, peapööritus, tähelepanuhäired, on sageli põhjuseks patsiendipoolsele ravikatkestamisele.

#### **Botulismitoksiin**

Kui patsiendil on ebaõnnestunud kolm või enam suukaudset profülaktilist ravi, on võimalik alustada ravi botulismitoksiiniga (Botox®).

Katmata vajadus botulismitoksiini kliinilistes omadustes:

- Aeglane raviefekti saabumine, mis mõjutab patsientide soovi ravi jätkata ning võib tekitada ravikatkestusi. Näiteks PREEMPT uuringus saavutas botulismitoksiin maksimaalse raviefekti alles 20. ravinädalaks (5 kuu pärast) (Dodick, 2010).
- Kuigi kliinilises praktikas ei ole botulismitoksiini raskeid kõrvaltoimeid esinenud tihti, ei saa

arvestamata jätta uuringutes väljatoodud kõrvaltoimete ohuga nagu toksiini toime leviku oht (Scuteri, 2019; Botox<sup>®</sup> SPC). Ravimi SPC põhiselt on sellisteks sageli esinevateks lokaalseteks kõrvaltoimeteks (1–10 kasutajal 100-st) näo parees, silmalau ptoos, kaelavalu, müalgia, lihas-skeleti valu, lihasskeleti jäikus, lihasspasmid, lihaste pingulolek, lihasnõrkus. Üldjuhul tekivad kõrvaltoimed esimesel paaril päeval pärast süsti ja kuigi need on tavaliselt mööduvad, võivad kõrvaltoimed püsida ka mitu kuud või harvadel juhtudel kauem (Botox<sup>®</sup> SPC).

- Botulismitoksiini toime migreenile on mittespetsiifiline, ravimi täpne toimemehhanism migreenile ei ole teada ja on raske ette hinnata millisele patsiendile ravim toimib ja millisele mitte.

Botulismitoksiin omab kroonilise migreeni ennetuses toimet, kuid raviga kaasneb mitmeid praktilisi raskusi:

- Botulismitoksiini manustamine on probleemne patsiendi jaoks. Patsiente võib panna ravist loobuma protseduuri ebamugavus ja süstide arvukus (31–39 intramuskulaarset süstet pea- ja kaelapiirkonda), osal patsientidest on allodüüniast tingituna raske taluda süsteid pea-, kaela- ja õlavöötmepiirkonda.
- Botulismitoksiini saab manustada vastava kvalifikatsiooniga neuroloog. Spetsiifiliselt peavaluga tegelevaid spetsialiste on Eestis vähe ning juurdepääs botulismitoksiinravile on piiratud vastava spetsialisti kättesaadavusega. Hinnanguliselt on Eestis momendil 5-6 neuroloogi, kes botulismitoksiini protseduuri kroonilise migreeni raviks kasutab. Botulismitoksiini manustamine on arvestatav ajakulu neuroloogi jaoks: vastuvõtt ja 31 intramuskulaarse süste manustamine võtavad kokku kuni 40 minutit.

Patsiente, kellel ei teki ravivastust botulismitoksiinile või kes katkestavad ravi ülalmainitud põhjustel, on Eesti kogemuse järgi kuni 25%. Kokkuvõtteks võib öelda, et on märkimisväärne arv kroonilise migreeniga patsiente – kuni 500 patsienti aastas – kellel puudub täna juurdepääs efektiivsele migreeni ennetusele.

#### **Eptinezumab kroonilise migreeni ennetuses:**

- Eptinezumab on migreeni suhtes spetsiifilise toimega st et ravim blokeerib migreeni tekkemehhanismis olulist rolli omava peptiidi.
- Eptinezumab on kiirema toime algusega kui botulismitoksiin. Eptinezumabi intravenoosne manustamine tagab ravimi 100% biosaadavuse pärast 30-minutilist infusiooni. Uuring PROMISE-2 näitas, et juba esimesel päeval peale ravimi manustamist väheneb tõenäosus migreenihoo tekkimiseks u 50%. Uuring RELIEF näitas, et eptinezumabi profülaktiline toime manustatuna akuutse hoo ajal saabub väga kiiresti, mediaanaeg peavalu kadumiseni oli 4 tundi.
- Eptinezumab on tõendatult efektiivne kroonilise migreeni ennetuses patsientidel, kellel kaasneb ravimitekkene peavalu (vt ka punkt 4.2.8), mis on üks raskemaid ja suurima katmata ravivajadusega patsiendigruppe.
- Eptinezumabi manustatakse intravenoosselt, 30 minutilise infusioonina. Eptinezumabi ravi alustamise otsustab peavalu alase pädevusega neuroloog. Manustamise peab läbi viima tervishoiutöötaja. Sarnaselt teiste intravenoosselt manustatavate preparaatidega peab

tervishoiutöötaja jälgima patsienti protseduuri ajal ja järgselt. Erinevalt botulismitoksiini manustamisest, ei pea protseduuri läbi viima arst.

- Eptinezumab on soodsa ohutusprofiiliga. Enamasti esines ülitundlikkusreaktsioone infusiooni ajal ja need ei olnud tõsised. Infusioonikohaga seotud kõrvaltoimeid esines harva ja sarnases proportsioonis Vyepti® ja platseebot saanud patsientide seas (< 2%), millel puudus ilmne seos Vyepti® annusega. Kõige sagedamini ilmnunud infusioonikohaga seotud kõrvaltoime oli infusioonikoha ekstravasatsioon, mida esines < 1% Vyepti® ja platseebot saanud patsientidel. Anafülaktilisi reaktsioonide esinemissagedus on harv, neid ei esinenud PROMISE-1 ja PROMISE-2 uuringutes, kuid on harva esinenud teistes uuringutes ja turustamisjärgselt.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Eptinezumabi uurimiseks on läbiviidud mahukas kliiniliste uuringute programm, mis sisaldab uuringuid nii episoodilise (EM) kui kroonilise migreeniga (KM) patsientidel. Antud taotluse võtmes on esitatud kroonilise migreeni patsientidel läbiviidud uuring **PROMISE-2**. Lühidalt on esitatud nii EM kui KM patsiente kaasanud **RELIEF** uuringu tulemused, kus uuriti eptinezumabi mõju haiguse akuutses faasis. **PREVAIL** uuringust on esitatud patsiendi-raporteeritud tulemused elukvaliteedi ja puudeastme kohta.

##### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

###### 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

**PROMISE-2 oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring** (Lipton et al, 2020; Silberstein et al, 2020).

Kokku randomiseeriti 1121 täiskasvanut kolme rühma:

- Eptinezumab 100mg (n=372)
- Eptinezumab 300mg (n=374)
- Platseebo (n=375)

###### **Uuringusse kaasamise kriteeriumid:**

Täiskasvanud vanuses 18-65 aastat, migreen diagnoositud vanuses ≤50 aastat, migreeni kestus ≥1 aasta enne skriiningut, 15–26



	<p>peavalupäeva kuus, sealhulgas <math>\geq 8</math> migreenipäeva 28-päevase skriiningperioodi jooksul.</p> <p>Patsiendid pidid täitma e-päevikut vähemalt 24 päeval 28-st enne randomiseerimist.</p> <p>Retseptiravimid või käsimüügiravimid migreeni ägedaks või ennetavaks raviks olid lubatud juhul kui need olid välja kirjutatud või soovitatud tervishoiutöötaja poolt. Migreeni ennetavate ravimite kasutamine pidi olema pidev <math>\geq 3</math> kuud enne skriiningut.</p> <p>Kroonilise migreeniga ja ravimitekkese peavaluga patsiendid olid lubatud, v.a. opioidide või barbituraatide liigkasutamise korral.</p> <p><b>Patsientide lühiiseloostus:</b></p> <p>Uuringusse kaasatud patsientide keskmise vanus oli 40,5 aastat. Enamik patsiente olid naissoost (88,2%). Keskmine kroonilise migreeni kestus oli 11,8 aastat, keskmine peavalupäevade arv oli 20,5 kuus ja migreenipäevi 16,1 kuus. 40,2% patsientidel oli ravimite liigkasutamisest tingitud peavalu. Kaasuvat profülaktilist ravi kasutasid 44,7% patsiente. Ravimitekkene peavalu esines 40,2% patsientidel.</p> <p>Vt täpsemalt allolev tabelist.</p>
--	--

**Table 1** Demographics and baseline clinical characteristics (safety population)

	Eptinezumab 100 mg (n = 356)	Eptinezumab 300 mg (n = 350)	Placebo (n = 366)	Total population (n = 1,072)
Mean (SD) age, y	41.0 (11.7)	41.0 (10.4)	39.6 (11.3)	40.5 (11.2)
<b>Sex, n (%)</b>				
Male	49 (13.8)	36 (10.3)	41 (11.2)	126 (11.8)
Female	307 (86.2)	314 (89.7)	325 (88.8)	946 (88.2)
<b>Ethnicity, n (%)</b>				
Hispanic or Latino	33 (9.3)	18 (5.1)	35 (9.6)	86 (8.0)
Not Hispanic or Latino	323 (90.7)	332 (94.9)	331 (90.4)	986 (92.0)
<b>Race, n (%)</b>				
White	332 (93.3)	322 (92.0)	321 (87.7)	975 (91.0)
Black or African American	21 (5.9)	23 (6.6)	38 (10.4)	82 (7.6)
Asian	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
American Indian or Alaska Native	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	3 (<1)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (<1)	0	1 (<1)
Multiple races	1 (<1)	2 (<1)	4 (1.1)	7 (<1)
Other	0	0	1 (<1)	1 (<1)
Mean (SD) weight, kg	73.3 (15.6)	72.7 (15.3)	74.8 (16.2)	73.6 (15.8)
Mean (SD) height, cm	166.2 (8.2)	166.1 (7.9)	166.3 (7.9)	166.2 (8.0)
Mean (SD) BMI, kg/m <sup>2</sup>	26.4 (5.0)	26.2 (5.0)	27.0 (5.6)	26.6 (5.2)
Mean (SD) age at migraine diagnosis, y	22.8 (10.6)	22.0 (9.3)	22.6 (10.0)	22.5 (10.0)
Mean (SD) duration of migraine diagnosis at baseline, y	18.3 (12.2)	19.0 (11.5)	17.0 (11.6)	18.1 (11.8)
Mean (SD) duration of CM at baseline, y	11.6 (11.7)	12.4 (11.2)	11.6 (10.9)	11.8 (11.2)
Mean (SD) No. of headache days <sup>a</sup>	20.4 (3.1)	20.4 (3.2)	20.6 (2.99)	20.5 (3.1)
Mean (SD) No. of migraine days <sup>a</sup>	16.1 (4.6)	16.1 (4.8)	16.2 (4.6)	16.1 (4.6)
Medication-overuse headache diagnosis, n (%)	139 (39.0)	147 (42.0)	145 (39.6)	431 (40.2)
<b>Baseline triptan use, n (%)</b>				
≥33% of days	124 (34.8)	125 (35.7)	116 (31.7)	365 (34.0)
<33% of days	231 (64.9)	225 (64.3)	250 (68.3)	706 (65.9)
Use of opioids or barbiturates at any time, n (%)	46 (12.9)	39 (11.1)	48 (13.1)	133 (12.4)

Abbreviations: BMI = body mass index; CM = chronic migraine.

<sup>a</sup> Full analysis population; mean electronic diary-reported migraine and headache characteristics during the 28-day screening period.

r4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Patsiendid said kuni kaks annust eptinezumabi, annuses 100 mg või 300 mg, vastavalt ravirühmale.

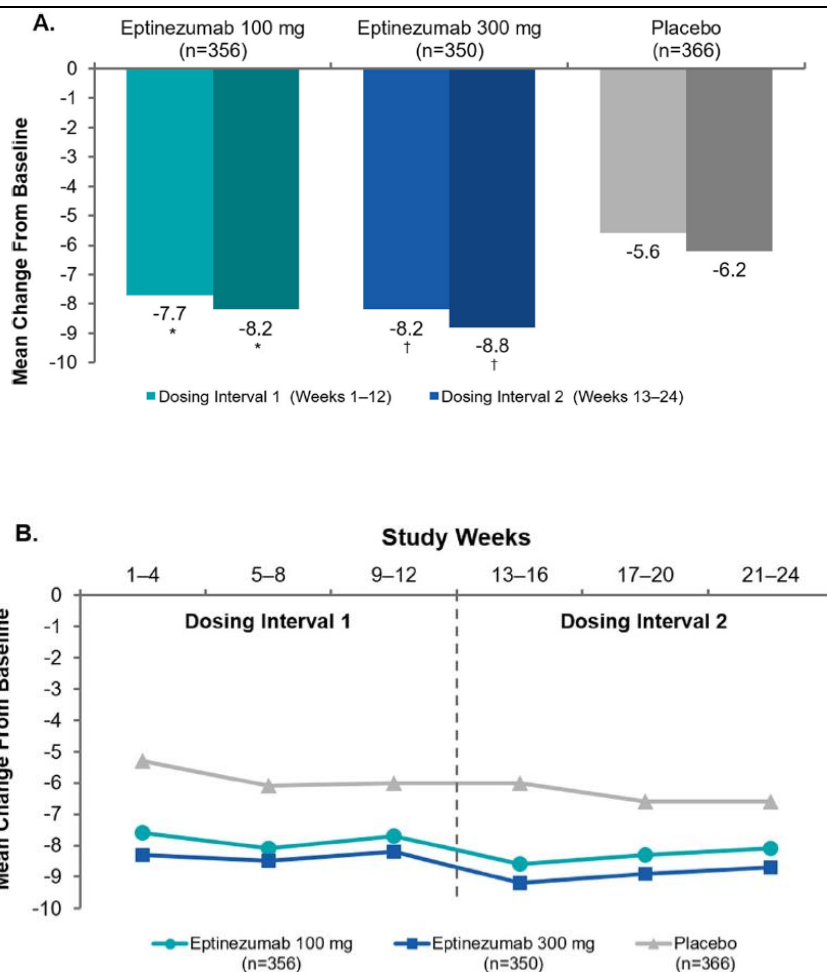
Ravimit manustati infusioonina 30 minuti jooksul, mida võis vajadusel pikendada 15 minuti võrra. Patsiente jälgiti vähemalt 2 tundi pärast ravi.

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse

Patsiendid said kuni kaks annust platseebot.

Platseebot manustati infusioonina 30 minuti jooksul, mida võis

kirjeldus	vajadusel pikendada 15 minuti võrra. Patsiente jälgiti vähemalt 2 tundi pärast ravi.																																
4.2.4 Uuringu pikkus	32 nädalat.																																
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	<b>12-nädala analüüs (Lipton et al, 2020):</b> Migreenipäevade arvu kuus (MMD, ingl k <i>monthly migraine days</i> ) keskmine muutus algväärtusest kuni 12. nädalani. <b>24-nädala analüüs (Silberstein et al, 2020):</b> MMD arvu keskmine muutus algväärtusest kuni 24. nädalani.																																
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<b>MMD vähenemine nädalatel 1–12:</b> <table border="1" data-bbox="624 696 1461 965"> <thead> <tr> <th>Ravirühm</th> <th>Algväärtus</th> <th>Lõppväärtus</th> <th>Vahe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eptinezumab 100mg</td> <td>16,1</td> <td>8,5</td> <td>-7,7</td> </tr> <tr> <td>Eptinezumab 300mg</td> <td>16,1</td> <td>7,9</td> <td>-8,2</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>16,2</td> <td>10,5</td> <td>-5,6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Võrreldes platseeboga vähendas eptinezumab 100 mg rühm MMD-sid -2,0 võrra ning 300 mg rühm -2,6 võrra (mõlemad <b>p&lt;0,0001</b>).</p> <b>MMD vähenemine nädalatel 1–24:</b> <table border="1" data-bbox="624 1160 1461 1429"> <thead> <tr> <th>Ravirühm</th> <th>Algväärtus</th> <th>Lõppväärtus</th> <th>Vahe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eptinezumab 100mg</td> <td>16,1</td> <td>8,0</td> <td>-7,9</td> </tr> <tr> <td>Eptinezumab 300mg</td> <td>16,1</td> <td>7,3</td> <td>-8,5</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>16,2</td> <td>10,0</td> <td>-5,9</td> </tr> </tbody> </table> <p>Vahe platseeboga püsis sama, MMD vähenemine vastavalt -2,0 ja -2,6 võrra.</p>	Ravirühm	Algväärtus	Lõppväärtus	Vahe	Eptinezumab 100mg	16,1	8,5	-7,7	Eptinezumab 300mg	16,1	7,9	-8,2	Platseebo	16,2	10,5	-5,6	Ravirühm	Algväärtus	Lõppväärtus	Vahe	Eptinezumab 100mg	16,1	8,0	-7,9	Eptinezumab 300mg	16,1	7,3	-8,5	Platseebo	16,2	10,0	-5,9
Ravirühm	Algväärtus	Lõppväärtus	Vahe																														
Eptinezumab 100mg	16,1	8,5	-7,7																														
Eptinezumab 300mg	16,1	7,9	-8,2																														
Platseebo	16,2	10,5	-5,6																														
Ravirühm	Algväärtus	Lõppväärtus	Vahe																														
Eptinezumab 100mg	16,1	8,0	-7,9																														
Eptinezumab 300mg	16,1	7,3	-8,5																														
Platseebo	16,2	10,0	-5,9																														



Joonis 1. MMD muutus (A) 12-nädalaste intervallidega ja (B) 4-nädalaste intervallidega

#### 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

*Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati*

#### Peamised teised tulemusnäitajad (Lipton et al, 2020):

- $\geq 75\%$  ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–4,
- $\geq 75\%$  ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–12,
- $\geq 50\%$  ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–12,
- patsientide osakaal, kellel esines migreen 1 päev pärast ravimi manustamist,
- muutus migreeni päevases esinemissageduses nädalatel 1–4,
- muutus HIT-6 koguskooris algväärtusest kuni nädal 12,
- migreeni hoovavimite kasutamine nädalatel 1–12.

#### 24-nädala analüüs (Silberstein et al, 2020):

- $\geq 50\%$  ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,
- $\geq 75\%$  ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,

- 100% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24,
- migreeni hooravimite kasutamine nädalatel 1–42,
- keskmine peavalupäevade arv kuus.

**MOH subgrupi analüüs (Diener et al, 2021):**

- MMD arvu keskmine muutus algväärtusest kuni 12. nädalani.

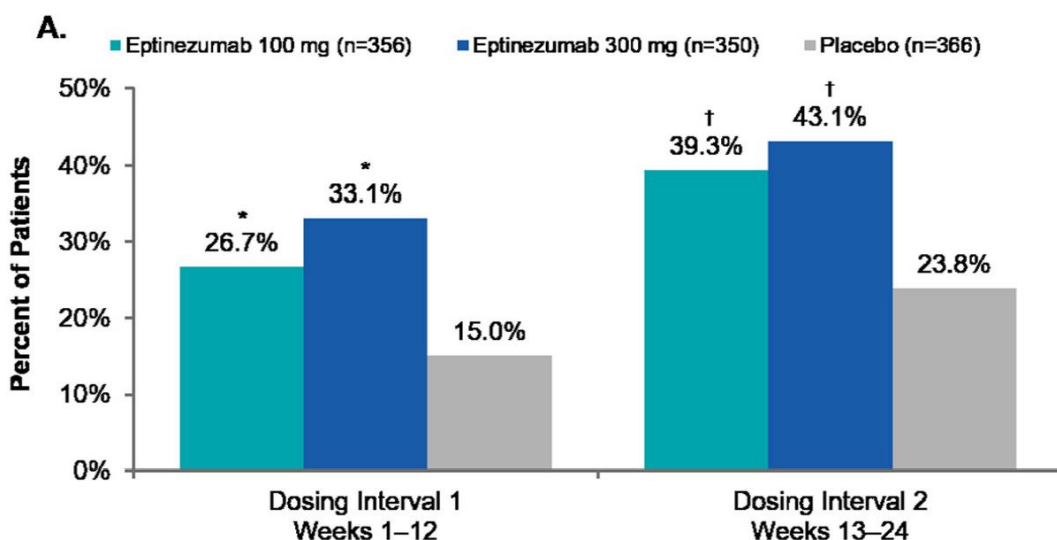
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

**≥75% ravivastusega patsientide osakaal:**

Mõlemas eptinezumabi rühmas oli suurem tõenäosus ≥75% ravivastuse saavutamiseks kui platseebo rühmas. Statistiliselt oluline vahe tekkis juba esimese annuse järgselt ning püsis teise annuse järgselt.

**Tabel 1. ≥75% ravivastusega patsientide osakaal**

Ravirühm	1-4. nädal	1-12. nädal	13-24. nädal
Eptinezumab 100mg	30,9%	26,7%	39,3%
Eptinezumab 300mg	36,9%	33,1%	43,1%
Platseebo	15,6%	15,0%	23,8%

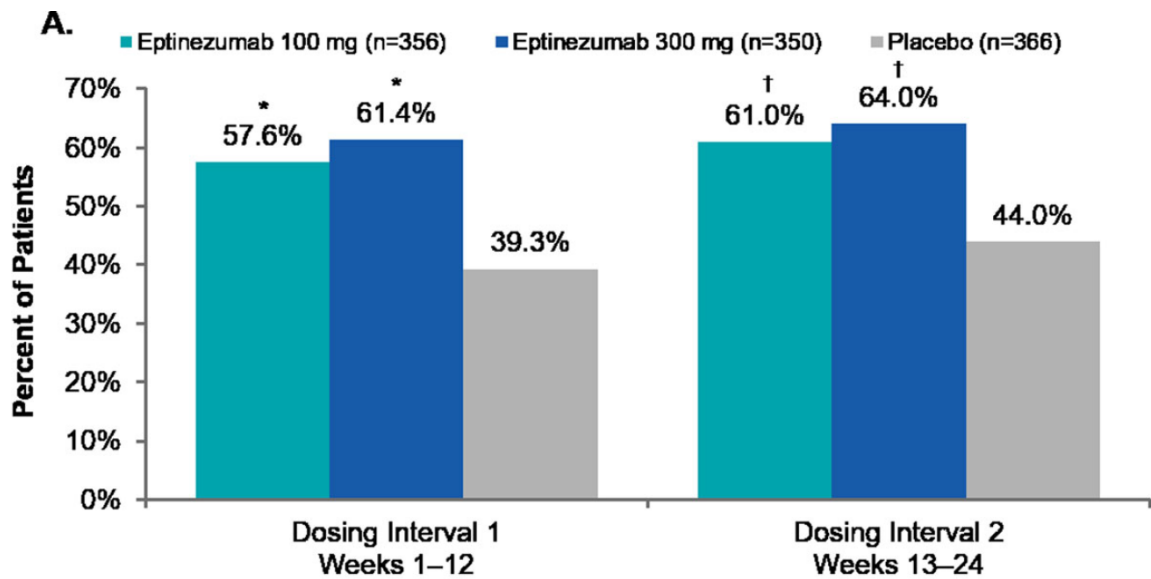


**Joonis 2. ≥75% ravivastusega patsientide osakaal uuringus PROMISE-2 (\*p≤0,001 vs platseebo)**

**≥50% ravivastusega patsientide osakaal:**

Mõlemas eptinezumabi rühmas oli suurem tõenäosus ≥50% ravivastuse saavutamiseks kui platseebo rühmas. Statistiliselt oluline vahe tekkis juba esimese annuse järgselt ning püsis teise annuse

järgselt.

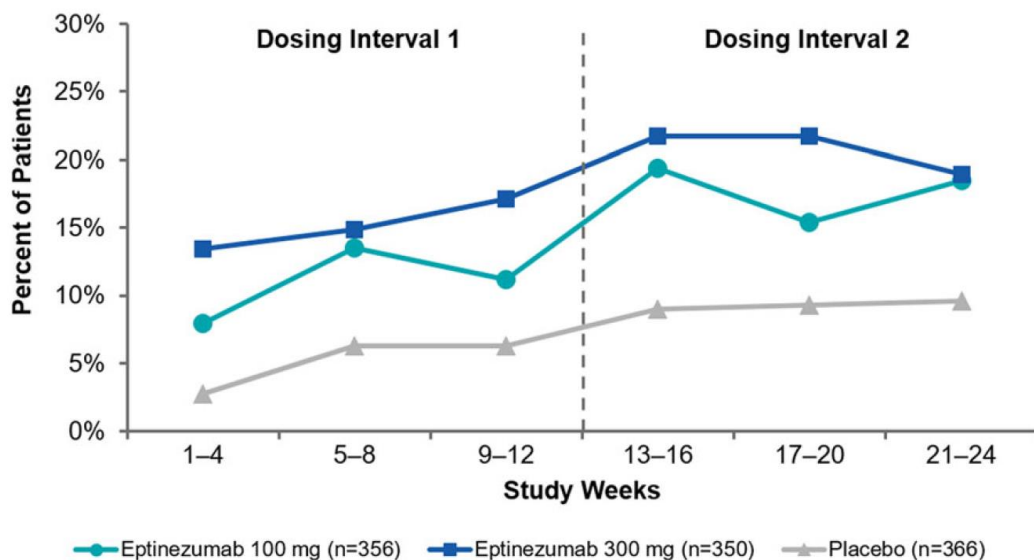


Joonis 3.  $\geq 50\%$  ravivastusega patsientide osakaal uuringus PROMISE-2 (\* $p \leq 0,001$  vs platseebo)

**100% ravivastusega patsientide osakaal nädalatel 1–24:**

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% (Joonis 4).

Iga 4-nädalase intervalli ajal oli mõlemas eptinezumabi rühmas rohkem 100% ravivastusega patsiente kui platseebo rühmas.



Joonis 4. 100% ravivastusega patsientide osakaal uuringus PROMISE-2

100% ravivastusega patsientide keskmine osakaal tõusis pärast teist annust (Tabel 2).

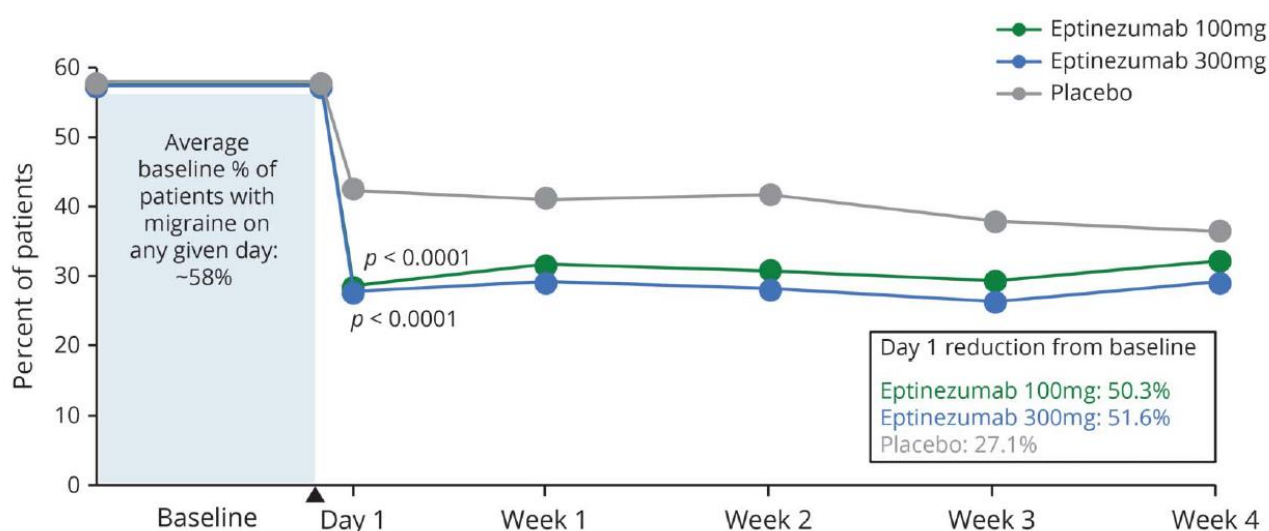
**Tabel 2. 100% ravivastusega patsientide keskmine osakaal**

Ravirühm	1-12. nädal	13-24. nädal
Eptinezumab 100mg	10,8%	17,8%
Eptinezumab 300mg	15,1%	20,8%
Platseebo	5,1%	9,3%

**Patsientide osakaal, kellel esines migreen 1 päev pärast ravimi manustamist:**

28-päevase skriiningperioodi ajal hinnati, et migreeniga patsientide keskmine päevane protsent oli 58%. 1 päev pärast eptinezumabi manustamist esines migreen 26,8% patsientidel 100 mg rühmas, 27,8% patsientidel 300 mg rühmas ja 42,3% patsientidel platseebo rühmas (mõlemad  $p < 0,0001$  vs platseebo).

Ravivastus ja statistiliselt oluline vahe platseeboga jäi püsima järgneva 4 nädala jooksul (Joonis 5).



**Joonis 5. Migreeniga patsientide osakaal päeval 1 ning nädalatel 1 kuni 4**

**Muutus migreeni päevases esinemissageduses nädalatel 1–4**

Migreeni esinemissagedus vähenes eptinezumab 100mg ja 300mg rühmades vastavalt –27,1% ja –29,8% võrra, platseebo rühmas –18,8% võrra (mõlemad rühmad  $p < 0,0001$ ).

**Muutus HIT-6 koguskooris algväärtusest kuni nädal 12:**

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  $\geq 60$  tähendab, et mõju on väga suur (ingl k *severe impact*).

PROMISE-2 uuringus langesid ligi 90% patsiente „väga suure mõju“ kategooriasse. Nädalaks 12 oli „väga suure mõjuga“ skoor 51,4% patsientidel eptinezumab 100 mg rühmas, 42,9% patsientidel 300 mg rühmas ja 60,1% patsientidel platseebo rühmas.

Eptinezumab 300 mg rühma muutus HIT-6 skooris oli statistiliselt oluline võrreldes platseeboga (erinevus –2,9,  $p < 0,0001$ ). Eptinezumab 100 mg rühma muutus HIT-6 skooris oli nominaalselt statistiliselt oluline võrreldes platseeboga (erinevus –1,7,  $p = 0,001$ ).

**Tabel 3. Muutus HIT-6 skooris uuringus PROMISE-2**

Ravirühm	HIT-6 algväärtus	HIT-6 12. nädal	Muutus
Eptinezumab 100mg	65,0	58,8	-6,2
Eptinezumab 300mg	65,1	57,6	-7,3
Platseebo	64,8	60,5	-4,5

**Migreeni hoovimite kasutamine:**

Mõlemas eptinezumab rühmas vähenes nädalatel 1-12 migreeniravimite kasutamine ägeda hoo ajal (100 mg -3,3 päeva, 300 mg -3,5 päeva). Vahe platseebo rühmaga oli vastavalt -1,2 ( $p<0,0001$ ) ja -1,4 ( $p<0,0001$ ). Nädalatel 13-24 vähenes akuutsete ravimite kasutamine veidi enam (100 mg -3,4 päeva, 300 mg -3,9 päeva). Vahe platseebo rühmaga oli vastavalt -1,1 ja -1,7.

**Keskmine peavalupäevade arv kuus:**

Peavalupäevade arv kuus langes 13-24. nädalal 100 mg rühmas -9,6 päeva ja 300mg rühmas -10,6 päeva. Vahe platseeboga oli vastavalt -1,1 ja -1,7 päeva.

**Tabel 4. Keskmine peavalupäevade arv kuus**

Ravirühm	Algväärtus	1-12. nädal	13-24. nädal	Muutus algväärtusest
Eptinezumab 100mg	20,4	12,2	10,8	-9,6
Eptinezumab 300mg	20,4	11,7	9,9	-10,6
Platseebo	20,6	14,1	12,5	-8,1

**Ravimitekkese peavaluga patsientide alagrupi analüüs:**

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;  $p<0,0001$ ) ja 300 mg rühmas muutus vs platseebo -3,2 (95% CI -4,66, -1,78;  $p<0,0001$ )

**Tabel 5. Keskmine migreenipäevade arv kuus MOH subgrupis**

Ravirühm	Algväärtus	1-12. nädal	Muutus algväärtusest
Eptinezumab 100mg	16,7	8,3	-8,4
Eptinezumab 300mg	16,7	8,1	-8,6
Platseebo	16,7	11,3	-5,4



Lisaks oli eptinezumabi rühmades oluliselt rohkem  $\geq 50\%$  ja  $\geq 75$  ravivastusega patsiente:

**Tabel 6.  $\geq 50\%$  ja  $\geq 75\%$  ravivastusega patsientide osakaal**

Ravirühm	1-4. nädal	1-12. nädal	13-24. nädal
<b><math>\geq 50\%</math> ravivastusega patsientide osakaal</b>			
Eptinezumab 100mg	56,1%	60,4%	64,0%
Eptinezumab 300mg	58,5%	61,9%	62,6%
Platseebo	32,5%	34,5%	38,6%
<b><math>\geq 75\%</math> ravivastusega patsientide osakaal</b>			
Eptinezumab 100mg	32,4%	27,3%	43,9%
Eptinezumab 300mg	36,7%	29,9%	41,5%
Platseebo	15,9%	14,5%	17,9%

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

**RELIEF** (Winner et al, 2021) oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga III faasi uuring, mis hindas eptinezumabi efektiivsust alustades profülaktilist ravi migreenihoo ajal.

Kokku randomiseeriti 480 täiskasvanut kahte rühma:

- Eptinezumab 100mg (n=238)
- Platseebo (n=242)

**Uuringusse kaasamise kriteeriumid:**

Täiskasvanud vanuses 18-75 aastat, migreen diagnoositud vanuses  $\leq 50$  aastat, migreeni kestus  $\geq 1$  aasta enne skriiningut, 4–15 migreenipäeva kuus kolme kuu jooksul enne skriiningut, eelnev triptaanide kasutamine migreeni akuutseks raviks.

Patsiendid pidid olema peavaluvabad ja mitte kasutama akuutseid migreeniravimeid vähemalt 24 tundi enne kui algas migreen, mille vastu kasutatakse uuritavat ravimit.

**Patsientide lühiiseloostus:**

Patsientide keskmise vanus oli 44,9 (eptinezumab) ja 44,1 (platseebo) aastat. Naissoost olid vastavalt 85% ja 83% patsientidest. Keskmise migreenipäevade arv oli mõlemas rühmas 7,2 päeva kuus. Krooniline migreen oli anamneesis vastavalt 10,5% ja 11,2% patsientidel.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Eptinezumab 100 mg manustati intravenoosselt 1 kuni 16 tunni jooksul pärast mõõduka kuni raske migreeni algust. Migreeni hooravimeid ei tohtinud võtta 24 tundi enne ja 2 tundi pärast eptinezumabi annust. Kui piisavat ravivastust ei tekkinud $\geq 2$ tundi pärast eptinezumabi annust, oli lubatud akuutse ravi kasutamine.												
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	Skriiningperiood kuni 8 nädalat, jälgimisaeg 4 nädalat.												
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Aeg peavalust vabanemiseni ja aeg kõige häirivamast sümptomist vabanemiseni (patsiendi valikul kas iiveldus, fotofoobia, fonofobia).												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><b>Mediaanaeg peavalust vabanemiseni:</b> Eptinezumab: <b>4 tundi</b> Platseebo: <b>9 tundi</b></p> <p>Riskitiheduste suhe (HR, ingl k <i>hazard ratio</i>): 1,54 (95% CI 1,20–1,98; <b>p&lt;0,001</b>)</p> <p><b>Mediaanaeg kõige häirivamast sümptomist vabanemiseni:</b> Eptinezumab: <b>2 tundi</b> Platseebo: <b>3 tundi</b> HR: 1,75 (95% CI 1,41–2,19; <b>p&lt;0,001</b>)</p>												
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Osakaal patsiente, kes on 2 tundi ja 4 tundi pärast infusiooni algust peavalust vabad ja kõige häirivamast sümptomist vabad.</li> <li>- Akuutse migreeniravi kasutamine 24 tunni jooksul pärast infusiooni.</li> <li>- Aeg järgmise migreenini</li> </ul>												
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Eptinezumab oli kõikides teistes tulemusnäitajates statistiliselt oluliselt efektiivsem kui platseebo (Tabel 7).</p> <p><b>Tabel 7. Teised tulemusnäitajad</b></p> <table border="1" data-bbox="619 1715 1489 2000"> <thead> <tr> <th>Tulemusnäitaja</th> <th>Eptinezumab</th> <th>Platseebo</th> <th>Vahe (p-väärtus)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>2 tundi pärast infusiooni</b></td> </tr> <tr> <td>Peavalust vaba</td> <td>23,5%</td> <td>12,0%</td> <td>-11,6 (p&lt;0,001)</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Eptinezumab	Platseebo	Vahe (p-väärtus)	<b>2 tundi pärast infusiooni</b>				Peavalust vaba	23,5%	12,0%	-11,6 (p<0,001)
Tulemusnäitaja	Eptinezumab	Platseebo	Vahe (p-väärtus)										
<b>2 tundi pärast infusiooni</b>													
Peavalust vaba	23,5%	12,0%	-11,6 (p<0,001)										

	Kõige häirivamast sümptomist vaba	55,5%	35,8%	-19,6 (p<0,001)
	<b>4 tundi pärast infusiooni</b>			
	Peavalust vaba	46,6%	26,4%	-20,2 (p<0,001)
	Kõige häirivamast sümptomist vaba	65,1%	37,5%	-27,6 (p<0,001)
	<b>Muud tulemusnäitajad</b>			
	Akuutse migreeniravi kasutamine 24 tunni jooksul	31,5%	59,9%	-28,4% (p<0,001)
	Aeg järgmise migreenihooeni	10 päeva	5 päeva	p<0,001

<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p><b>PREVAIL</b> (Kudrow et al, 2021) oli avatud disainiga ühe rühmaga pikaajaline III faasi uuring, mis hindas eptinezumabi ohutust ja patsiendi-raporteeritud tulemusi kahe aasta jooksul.</p> <p>Uuringusse kaasati 128 kroonilise migreeniga patsienti.</p> <p><b>Uuringusse kaasamise kriteeriumid:</b></p> <p>Täiskasvanud vanuses 18-65 aastat, migreen diagnoositud vanuses ≤50 aastat, migreeni kestus ≥1 aasta enne skriiningut, tervishoiutöötaja on välja kirjutanud või soovitanud akuutset või profülaktilist migreeniravi.</p> <p><b>Patsientide lühiiseloostus:</b></p> <p>Patsientide keskmise vanus oli 41,5 aastat ja 85,2% patsient olid naissoost. Keskmise migreenipäevade arv oli 14,1 päeva kuus, peavalupäevade arv 20,3 päeva kuus. 38,3% patsientidel oli kinnitatud MOH.</p>
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Patsiendid said eptinezumabi intravenoosse infusioonina annuses 300 mg.</p> <p>Manustamine toimus iga 12 nädala tagant, maksimaalselt 48 nädala jooksul. Viimase infusiooni järgselt jälgiti patsiente 20 nädala jooksul ning viimane kontrollvisiit toimus 104. nädalal.</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	-
4.2.4 Uuringu pikkus	2 aastat (104 nädalat)

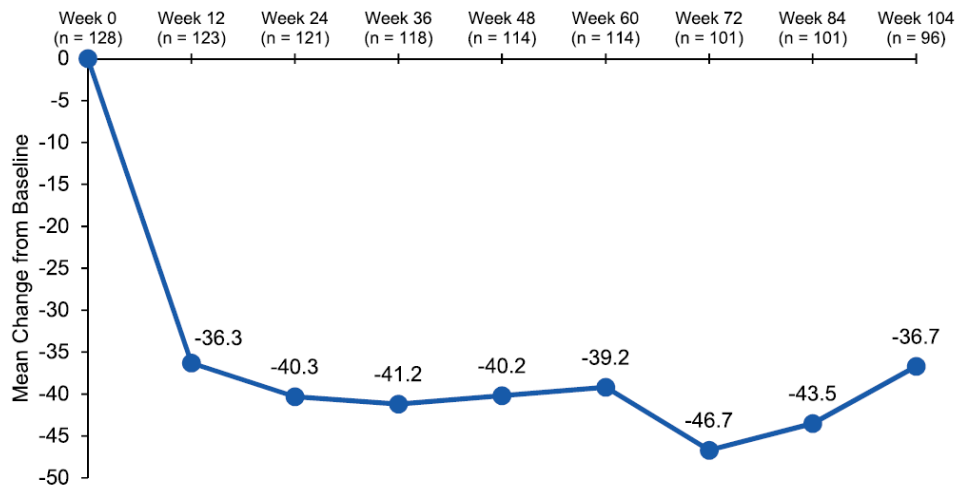
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja</p> <p><i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Ohutus</p>												
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Vt 4.3.2</p>												
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad</p> <p><i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Olulised patsiendi-raporteeritud tulemused:</p> <p><b>Tabel 8. Patsiendi-raporteeritud tulemused PREVAIL uuringus</b></p> <table border="1" data-bbox="584 618 1481 1594"> <thead> <tr> <th data-bbox="584 618 826 721">Tulemusnäitaja</th> <th data-bbox="826 618 1070 721">Nimetus ingliskeeles</th> <th data-bbox="1070 618 1481 721">Selgitus</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="584 721 826 990">MIDAS küsimustik</td> <td data-bbox="826 721 1070 990"><i>Migraine Disability Assessment</i></td> <td data-bbox="1070 721 1481 990">Mõõdab migreeniga seotud puuet patsientide igapäevaelus. Täenduslikuks loetakse skoori vähenemist <math>\geq 5</math> punkti võrra juhul kui algskoor on 11–20 ja vähenemist <math>\geq 30\%</math> võrra, juhul kui algskoor on <math>&gt;20</math>.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 990 826 1294">PGIC küsimustik</td> <td data-bbox="826 990 1070 1294"><i>Patient Global Impression of Change</i></td> <td data-bbox="1070 990 1481 1294">Patsient peab hindama, kuidas tema haigusstaatus on muutunud: kas väga palju paranenud, palju paranenud, minimaalselt paranenud, ei ole muutunud, minimaalselt halvenenud, palju halvenenud, väga palju halvenenud.</td> </tr> <tr> <td data-bbox="584 1294 826 1594">HIT-6 küsimustik</td> <td data-bbox="826 1294 1070 1594"><i>6- item Headache Impact Test</i></td> <td data-bbox="1070 1294 1481 1594">Hindab migreeni mõju igapäevasele toimetulekule. 6 mõõdetavat kategooriat on 1) raske valu, 2) sotsiaalsed piirangud, 3) rolli piirangud, 4) kognitiivne toimetulek, 5) psühholoogiline distress, ja 6) elujõulisus.</td> </tr> </tbody> </table>	Tulemusnäitaja	Nimetus ingliskeeles	Selgitus	MIDAS küsimustik	<i>Migraine Disability Assessment</i>	Mõõdab migreeniga seotud puuet patsientide igapäevaelus. Täenduslikuks loetakse skoori vähenemist $\geq 5$ punkti võrra juhul kui algskoor on 11–20 ja vähenemist $\geq 30\%$ võrra, juhul kui algskoor on $>20$ .	PGIC küsimustik	<i>Patient Global Impression of Change</i>	Patsient peab hindama, kuidas tema haigusstaatus on muutunud: kas väga palju paranenud, palju paranenud, minimaalselt paranenud, ei ole muutunud, minimaalselt halvenenud, palju halvenenud, väga palju halvenenud.	HIT-6 küsimustik	<i>6- item Headache Impact Test</i>	Hindab migreeni mõju igapäevasele toimetulekule. 6 mõõdetavat kategooriat on 1) raske valu, 2) sotsiaalsed piirangud, 3) rolli piirangud, 4) kognitiivne toimetulek, 5) psühholoogiline distress, ja 6) elujõulisus.
Tulemusnäitaja	Nimetus ingliskeeles	Selgitus											
MIDAS küsimustik	<i>Migraine Disability Assessment</i>	Mõõdab migreeniga seotud puuet patsientide igapäevaelus. Täenduslikuks loetakse skoori vähenemist $\geq 5$ punkti võrra juhul kui algskoor on 11–20 ja vähenemist $\geq 30\%$ võrra, juhul kui algskoor on $>20$ .											
PGIC küsimustik	<i>Patient Global Impression of Change</i>	Patsient peab hindama, kuidas tema haigusstaatus on muutunud: kas väga palju paranenud, palju paranenud, minimaalselt paranenud, ei ole muutunud, minimaalselt halvenenud, palju halvenenud, väga palju halvenenud.											
HIT-6 küsimustik	<i>6- item Headache Impact Test</i>	Hindab migreeni mõju igapäevasele toimetulekule. 6 mõõdetavat kategooriat on 1) raske valu, 2) sotsiaalsed piirangud, 3) rolli piirangud, 4) kognitiivne toimetulek, 5) psühholoogiline distress, ja 6) elujõulisus.											

## 4.2.7 Teised tulemusnäitajad

### MIDAS

Keskmine MIDAS skoor uuringu alguses oli 56,8. Algkoori >20 korral loetakse tähenduslikuks skoori vähenemist  $\geq 30\%$  võrra. Nädalal 104 oli keskmine MIDAS skoor 22,0, ehk 36,7 punkti võrra ja 35,4% võrra väiksem.

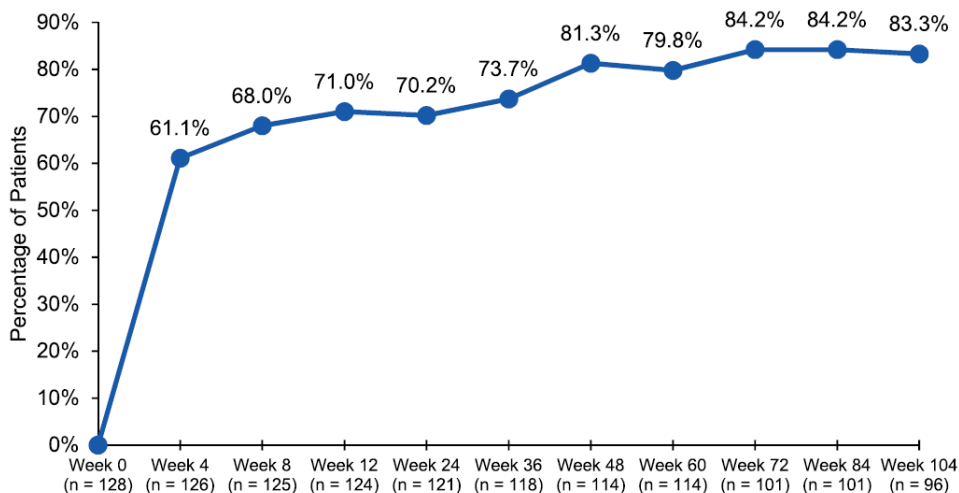
Enamikel (84,4%) patsientidel oli uuringu alguses MIDAS järgi raske puue ja 5,5%-il oli vähene puue või üldse mitte puuet. Juba nädalaks 12. oli toimunud oluline paranemine: raske puudega oli 26,8% patsiente ja vähese puudega või ilma puudeta 43,1%. Need tulemused püsisid 2 aasta jooksul (Joonis 6).



Joonis 6. Muutus MIDAS skooris 104 nädala jooksul

### PGIC küsimustik

Juba 4. nädalal raporteerisid enamik patsiente (61,1%), et nende haigusseisund on palju või väga palju paranenud. Nädalaks 48 tõusis see osakaal 81%-ni ning püsis kõrgel tasemel uuringu lõpuni (Joonis 7).



Joonis 7. PGIC tulemused: patsientide osakaal, kes tundsid, et nende haigusseisund on "palju paranenud" või "väga palju paranenud"

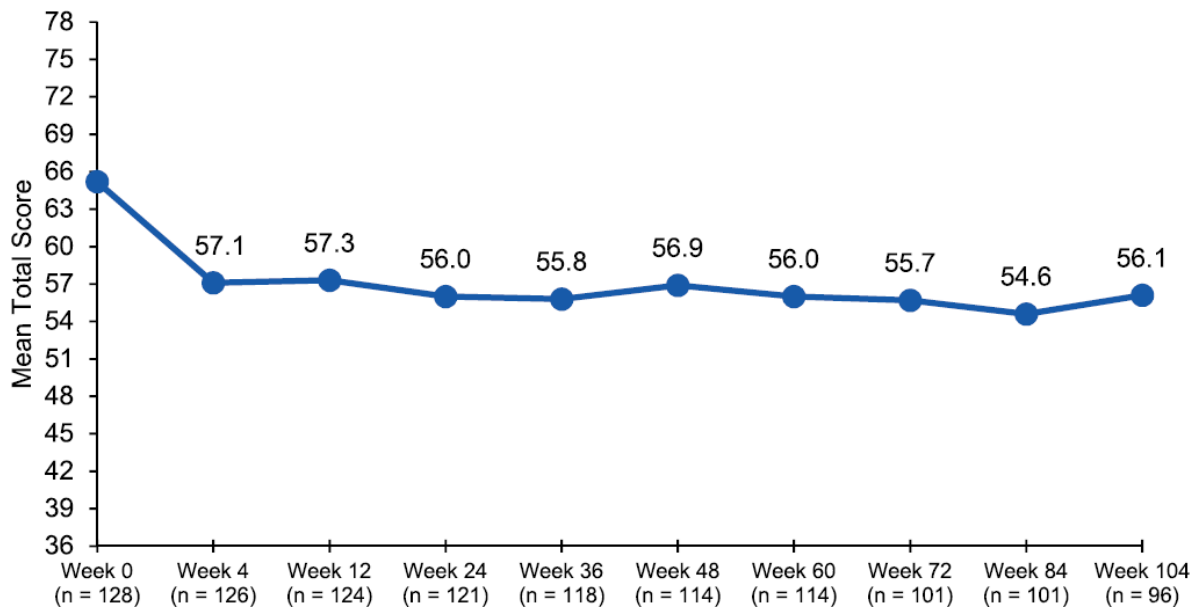
## HIT-6 küsimustik

HIT-6 skaala skoor tähistab, milline on migreeni mõju patsiendi igapäevaelule:

- skoor  $\leq 49$  – vähene või üldse mitte
- skoor 50–55 – mõningane
- skoor 56–59 – märkimisväärne (ingl k *substantial*)
- skoor  $\geq 60$  – tõsine (ingl k *severe*)

PREVAIL uuringus oli patsientide keskmine HIT-6 algskoor 65,2 ehk migreeni mõju igapäevaelule oli tõsine.

Pärast ravi alustamist langes juba 4. nädalal keskmine HIT-6 skoor 57,1 punktini ehk tasemelt „tõsine mõju“ tasemeni „märkimisväärne mõju“ ning paranes vähesel määral ülejäänud uuringuperioodi jooksul (Joonis 8).



**Joonis 8. Keskmine HIT-6 skoor igal hindamisel**

### 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta

#### 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus

Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Nasofarüingiit, ülitundlikkusreaktsioonid, väsimus
Rasked kõrvaltoimed	Anafülaktiline reaktsioon. Teatatud on tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sealhulgas anafülaktilistest

	reaktsioonidest, mis võivad tekkida mõne minuti jooksul pärast infusiooni. Enamik ülitundlikkusreaktsioone tekkis infusiooni ajal ja need ei olnud tõsised (SPC lõik 4.8). Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb Vyepti® manustamine kohe katkestada ja alustada sobivat ravi. Kui ülitundlikkusreaktsioon ei ole tõsine, otsustab edasise Vyepti®-ravi jätkamise raviarst, võttes arvesse konkreetse patsiendi kasu-riski suhet.
--	--

Võimalikud tüsistused

#### 4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

*Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.*

*Nt: Perifeersetes dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.*

Kõrvaltoimete käsitlemisega olulisi kulusid ei kaasne. Eptinezumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed uuringutes **PROMISE-1 ja -2** olid nasofarüngiit 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.

Pikaajaline ohutusuring **PREVAIL** (Kudrow et al, 2021) hindas eptinezumabi ohutust kahe aasta jooksul.

Eptinezumab 300mg oli soodsa ohutusprofiiliga ning saavutas varajase ja püsiva vähenemise migreeniga seotud haiguskoormuses. Kahe aasta jooksul olid kõige sagedasemad ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimed:

**Tabel 9. Sagedasemad ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimed PREVAIL ohutusuringus**

Ravi ajal ilmnunud kõrvaltoime	Eptinezumab 300 mg (n=128)
Nasofarüngiit	14,1%
Ülemiste hingamisteede infektsioon	7,8%
Sinusiit	7,8%
Gripp	6,3%
Bronhiit	5,5%
Migreen	5,5%

Sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed olid sarnaselt PROMISE uuringutele ülitundlikkusreaktsioonid ja nasofarüngiit. Muud raviga seotud kõrvaltoimed esinesid  $< 1\%$  patsientidel.

**Tabel 10. Sageasemad raviga seotud kõrvaltoimed PREVAIL ohutusuurings**

Raviga seotud kõrvaltoime	Eptinezumab 300 mg (n=128)
Ülitundlikkusreaktsioonid	3,9%
Väsimus	3,1%

Tabel 11 võtab kokku PREVAIL uuringu ohutustulemused.

**Tabel 11. PREVAIL uuringu ohutustulemuste kokkuvõte**

Sündmus	Eptinezumab 300 mg (n=128)
Kõrvaltoime esinemine	91 (71,1%)
Ravimiga seotud kõrvaltoime esinemine	18 (14,1%)
Raske (ingl k <i>severe</i> ) kõrvaltoime <sup>a</sup>	13 (10,2%)
Tõsine (ingl k <i>serious</i> ) kõrvaltoime <sup>b</sup>	5 (3,9%)
Ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu	8 (6,3%)
Ravi peatamine kõrvaltoime tõttu	10 (7,8%)
Surm kõrvaltoime tõttu	0

<sup>a</sup> Defineeritud kui 3. raskusastme kõrvaltoime

<sup>b</sup> Defineeritud kui kõrvaltoime, mis on surmaga lõppev, eluohtlik või põhjustab raskeid tüsistusi (nt hospitaliseerimine, oluline töövõimetus, sünnidefekt, jmt).

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Tervishoiuteenus on tõenduspõhine.

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaelgitus / märkused
-------------------	-------------	------------------------



<p><i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i></p>	<p><i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i></p>	<p><i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i></p>
<p>1. Tervishoiuteenus</p>	<p>A-tüübi botulismitoksiin (teenuse kood 235R)</p>	<p>Koodiga 235R tähistatud ravimiteenus võib kroonilise migreeni profülaktikaks osutada neuroloog, kellel on botulismitoksiiniga ravimise kogemus või kes on läbinud sellesisulise koolituse.</p> <p>Ravi alustamiseks peavad olema täidetud järgmised tingimused:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) patsiendil esinevad peavalud <math>\geq 15</math> päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega;</li> <li>2) vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravi on ebaõnnestunud.</li> </ol> <p>Ravimiteenus lõpetatakse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ravi ebapiisava efektiivsuse tõttu, kui pärast kolme ravitsükli (36 nädalat) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus vähenenud vähemalt 50% võrra.</li> <li>- kui pärast viit ravitsükli esineb püsiv kliiniliselt oluline ravivastus, milleks loetakse <math>\geq 5</math>-punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega, või peavalu muutumisel episoodiliseks (<math>&lt; 15</math> peavalupäeva kuus) ja püsimisel sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul.</li> </ul>
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i></p>		

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmutumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
<b>1. Euroopa Peavalu Föderatsiooni ravijuhend<sup>1</sup></b> (Steiner, 2019)	2019	CGRP monoklonaalsed antikehad on soovitatud vastavalt iga ravimi EMA (Euroopa Ravimiamet, ingl k <i>European Medicines Agency</i> ) heakskiidetud näidustusele. Eptinezumabi kui selle grupi ravimi uuringud on juhistes käsitletud, kuid juhiste väljaandmise hetkel ei olnud ravimil EMA müügiluba.	-
		Kroonilise migreeni profülaktikaks on soovitatud järgmised ravivalikud: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Topiramaat</b> <math>\geq 50</math> mg suukaudselt kaks korda päevas</li> <li>• <b>Botox<sup>®</sup></b> 155-195U intramuskulaarsed süsted</li> <li>• <b>CGRP monoklonaalsed antikehad</b> (subkutaansed ja ise manustatavad):               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erenumab 75 või 140 mg kuus,</li> <li>○ fremanezumab 225 mg kuus või 675 mg kvartalis,</li> <li>○ galkanezumab 240 mg ühekordne annus, siis 120 mg kuus.</li> </ul> </li> </ul>	-
<b>2. Ameerika Peavalu Seltsi ravijuhend<sup>2</sup></b> (AHS, 2019)	2018	Eptinezumabi müügiloo saamisel on see soovitatud sarnaselt teistele CGRP grupi ravimitele.	-
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CGRP monoklonaalsed antikehad</b> on soovitatud järgmistel tingimustel:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Täiskasvanud <u>episoodilise migreeni</u> diagnoosiga (4-14 peavalu päeva kuus) patsient, kellel esineb talumatus või</li> </ul> </li> </ul>	-

<sup>1</sup> <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-018-0899-2>

<sup>2</sup> <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13456>

		<p>ebapiisav ravivastus <math>\geq 6</math>-nädalasele ravile vähemalt 2 suukaudse profülaktilise ravimiga.</p> <p>- Täiskasvanud <u>kroonilise migreeni</u> diagnoosiga patsient, kellel esineb kas:</p> <p>A) talumatus või ebapiisav ravivastus <math>\geq 6</math>-nädalasele ravile vähemalt 2 suukaudse profülaktilise ravimiga, või</p> <p>B) talumatus või ebapiisav ravivastus minimaalselt kahele botulismitoksiini ravitsüklile.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Botulismitoksiin</b> on soovitatud kroonilise migreeniga patsientidele.</li> </ul>	
--	--	--	--

### 5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*

*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

#### **Migreenispetsiifiline toime mehhanism**

Eestis hetkel kasutusel olevad migreeni profülaktilised ravimid (botulismitoksiin, amitriptüliin, propranolool, topiramaat) ei oma otsest toimet migreeniga seotud mehhanismidele ajus.

Eptinezumab mõjub spetsiifiliselt kaltsitoniini geeniga seotud peptiidile (CGRP), mis omab olulist rolli migreenivalu tekkimises (vt ka punkt 2.4).

#### **Eptinezumab on botulismitoksiiniga sarnaselt tõhus peavalu- ja migreenipäevade arvu vähendamises 24. nädalal**

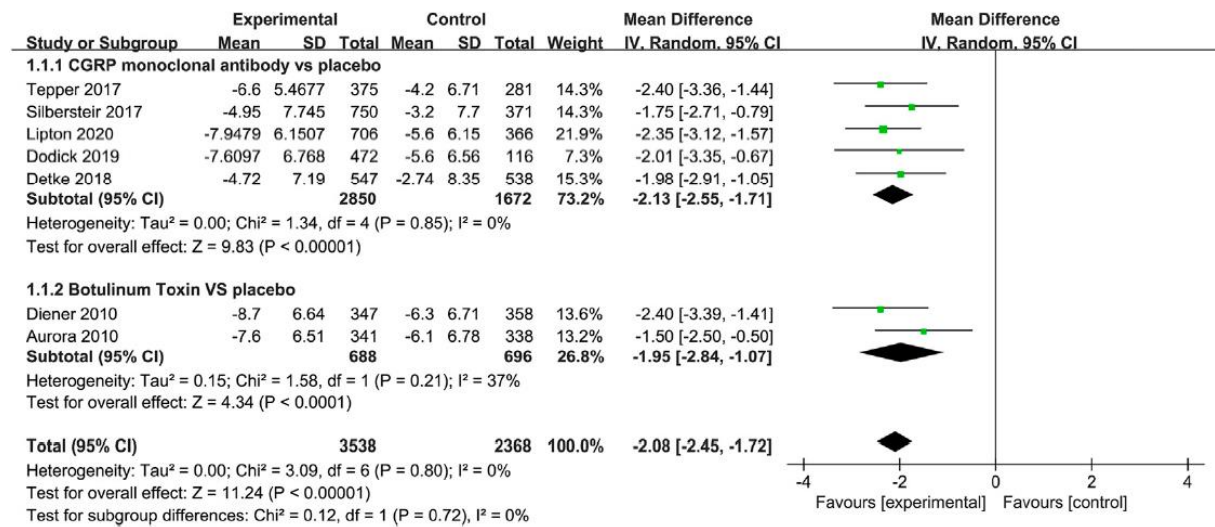
PROMISE-2 (eptinezumab) ja PREEMPT (Botox®) uuringute tulemuste võrdlus näitab, et mõlemad ravimid on efektiivsed peavalu- ja migreenipäevade arvu vähendamises kroonilise migreeniga patsientidel (Tabel 12).

**Tabel 12. Muutus peavalu- ja migreenipäevade arvus 24. nädalal uuringutes PROMISE-2 ja PREEMPT**

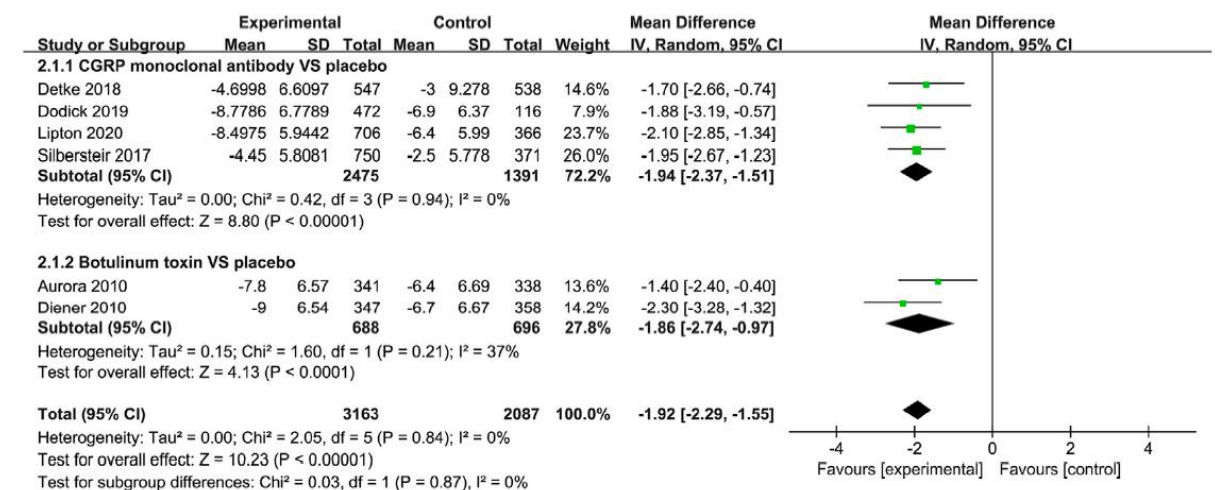
Ravirühm	Peavalupäevad	Migreenipäevad	Allikas
Eptinezumab 100mg	-9,6	-7,9	PROMISE-2 (Silberstein, 2020)
Eptinezumab 300mg	-10,6	-8,5	
Botulismitoksiin	-8,4	-8,2	PREEMPT (Dodick, 2010)

Sama kinnitas hiljutine metaanalüüs (Jiajie, 2021), mis võrdles kaudselt CGRP antikehasid (sh eptinezumab) ja botulismitoksiini. Analüüs hõlmas 10 uuringut kokku 6325 patsiendiga. Leiti, et botulismitoksiin ja CGRP antikehad on efektiivsed migreeni- ja peavalupäevade vähendamises võrreldes platseeboga (Joonis 9 ja Joonis 10). Samuti olid kõik aktiivravid parema HIT-6 skooriga ja

50% ravivastajate määraga kui platseebo, ning CGRP kasutajad vajasid vähem valuvaigisteid ägeda hoo raviks (p=0,02113).



Joonis 9. Muutus migreenipäevade arvus kuus: CGRP vs platseebo ja botulismitoksiin vs platseebo (Jiajie, 2021)

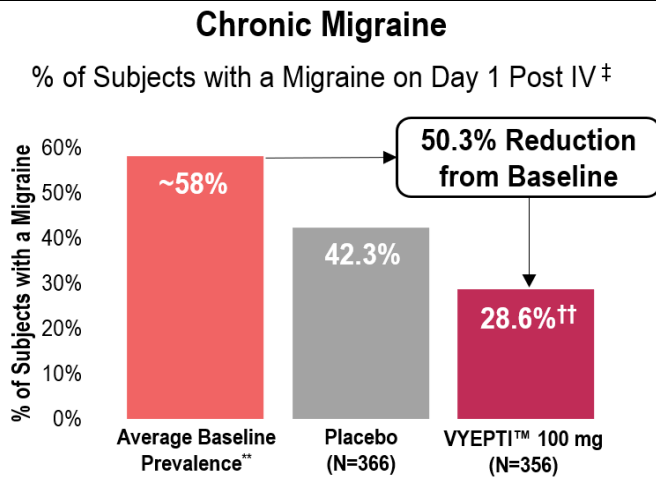


Joonis 10. Muutus peavalupäevade arvus kuus: CGRP vs platseebo ja botulismitoksiin vs platseebo (Jiajie, 2021)

### Eptinezumabi toime algab 2 tunniga

Kroonilise migreeni piinava ja kurnava iseloomu tõttu on profülaktilise ravi üks peamisi eesmärke võimalikult kiiresti ja püsivalt valust vabanemine. Eptinezumabi intravenoosne ravimvorm arendati välja eesmärgiga saavutada kiire valust vabanemine: IV manustamine tagab ravimi 100% biosaadavuse pärast 30-minutilist infusiooni.

Uuringus PROMISE-2 leiti, et eptinezumab omas preventiivset mõju migreenile juba alates esimesest päevast peale manustamist: kui uuringu eelsel skriiningperioodil esines keskmiselt 58% patsientidel päevas migreen, siis 1. päeval pärast eptinezumabi manustamist esines migreen ainult 27% ja 28% patsientidel vastavalt 100mg ja 300mg rühmades (platseebo rühmas võrdlusena 42%) (Joonis 11). Seega vähenes juba esimesel päeval tõenäosus migreeni saada ligi 50%.



**Joonis 11. Patsientide osakaal, kel esines migreen 1 päev pärast ravi**

Esimesed 4 nädalat pärast esimest annust vähenes migreeni esinemissagedus eptinezumab 100mg ja 300mg rühmades vastavalt  $-27,1\%$  ja  $-29,8\%$  võrra, platseebo rühmas  $-18,8\%$  võrra (mõlemad rühmad  $p<0,0001$ ).

Eptinezumabi kiire toime algust illustreerib ka uuring RELIEF, kus uuriti eptinezumabi mõju kui ravi alustatakse migreenihoo ajal. Eptinezumabi saanud patsientide mediaanaeg peavalust vabanemiseni oli 4 tundi, ning mediaanaeg kõige häirivamast sümptomist vabanemiseni 2 tundi (platseebo rühmas vastavalt 9 tundi ja 3 tundi).

### **Eptinezumab on tõendatult efektiivne MOH-iga kroonilise migreeni ravis**

Krooniline migreen patsiendid, kellel kaasub ravimitekkene peavalu (MOH), on suurema tõenäosusega raske puudega kui ilma MOH-ita patsiendid (Kristoffersen, 2018), ja esindavad üht suurima katmata ravivajadusega patsiendirühma.

PROMISE-2 uuringu MOH patsientide subgrupi analüüs näitas, et eptinezumab on MOH-iga kroonilise migreeni ravis efektiivne: 12. nädalaks vähenesid mõlemas eptinezumabi rühmas igakuised migreeni- ja peavalupäevade arvud oluliselt rohkem kui kontrollrühmas. Efektiivsusvahe püsis ka 24. nädalal.

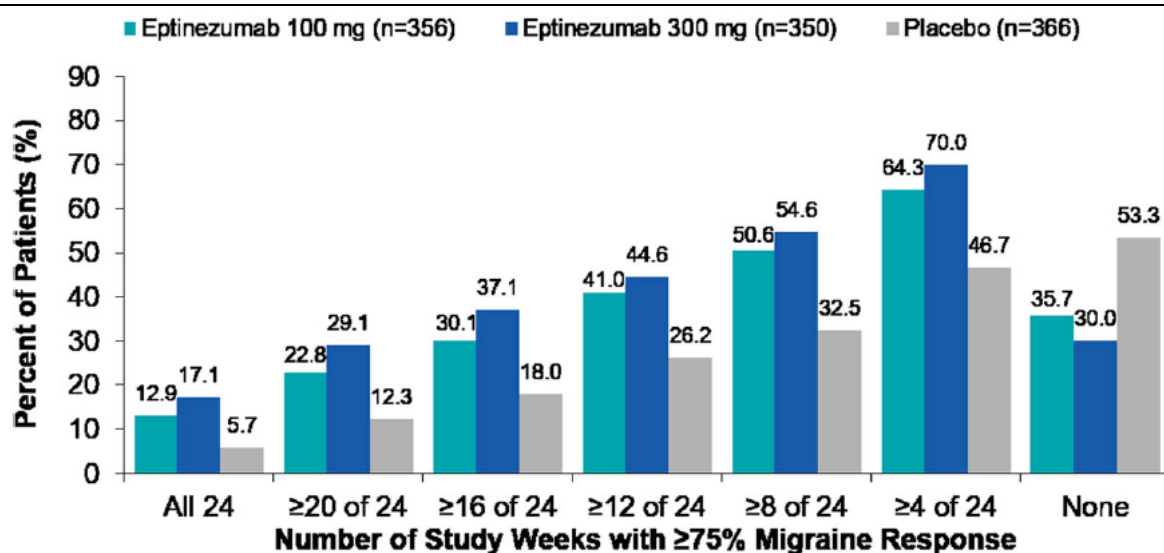
### **Eptinezumab on hea ohutusprofiiliga**

Eptinezumabi sagedaseimad kõrvaltoimed on väsimus ja iiveldus. Kõrvaltoimete esinemissagedus uuringu PROMISE-2 oli sarnane platseebo rühmaga. Kõrvaltoimete tõttu katkestasid eptinezumab ravi 1–2% patsiente.

Jiajie et al (2021) metaanalüüsi kohaselt esines CGRP antikehadega oluliselt vähem kõrvaltoimeid kui botulismitoksiiniga (RR=0,664; 95% CI 0,469–0,939;  $p=0,04047$ ) ning ka oluliselt vähem raskeid kõrvaltoimeid (RR=0,505; 95% CI 0,005–46,98,  $p<0,001$ ).

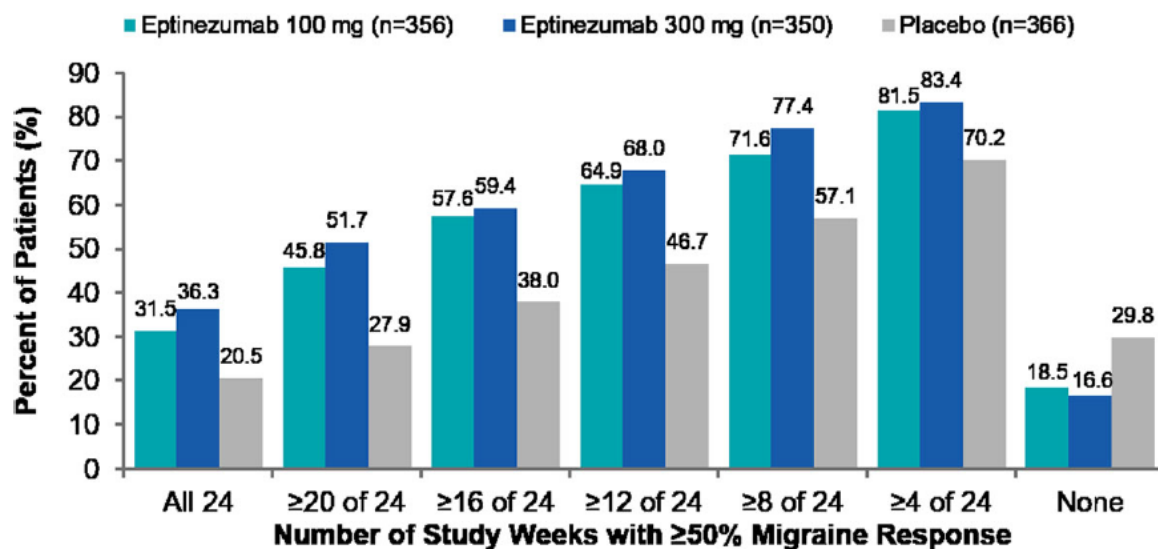
### **Üle 60% patsientidest saavutavad eptinezumabiga $\geq 75\%$ migreenipäevade vähenemisega perioode**

Kui keskmiselt saavutas 24 nädala jooksul  $\geq 75\%$  vähenemise migreenipäevade arvus 39–43% eptinezumabi rühma patsientidest, siis *post hoc* analüüs näitas, et 64–70% patsientidel esines  $\geq 75\%$  vähenemine migreenipäevade arvus vähemalt ühe 4-nädalase intervalli jooksul (Joonis 12). 13-17%-i eptinezumabiga ravitud patsiente olid  $\geq 75\%$  ravivastusega kogu 24-nädalase perioodi jooksul.



Joonis 12. Kumulatiivsed 4-nädalased intervallid  $\geq 75\%$  migreenipäevade vähenemisega

Kui keskmiselt saavutas 24 nädala jooksul  $\geq 50\%$  vähenemise migreenipäevade arvus 58–61% eptinezumabi rühma patsientidest, siis *post hoc* analüüs näitas, et 82–83%-il patsientidel esines  $\geq 50\%$  vähenemine migreenipäevade arvus vähemalt ühe 4-nädalase intervalli jooksul (Joonis 13). 32–36%-i eptinezumabiga ravitud patsiente olid  $\geq 50\%$  ravivastusega kogu 24-nädalase perioodi jooksul.



Joonis 13. Kumulatiivsed 4-nädalased intervallid  $\geq 50\%$  migreenipäevade vähenemisega

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste

<i>suurus</i>	
Eptinezumabi manustatakse 30-minutilise intravenoosse 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.	
<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Neuroloogia eriarstiabi osutavad tervishoiuasutused.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ravimit manustatakse kas päevaravis või õe iseseisva vastuvõtu käigus ambulatoorselt.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Neuroloogia.
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Tegemist on standardse protseduuriga.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Eraldiseisvat väljaõpet ei ole vaja. Õde peab tutvuma ravimi manustamise juhendiga. Ravimit manustab infusiooni teel õde, kes peab viibima patsiendi juures kogu ravimi manustamise ajal ja selle järgselt.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenust saab kasutada koheselt. Täiendavat investeeringut vaja ei ole.	

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis	-



osutatakse	
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhtu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 teenus ühele arvele	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	100	3	300
2. aasta	150	3	450
3. aasta	200	3	600
4. aasta	250	3	750
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
<p>Kroonilise migreeniga patsiente, kellel ebaõnnestub 3 ravirida profülaktilisi suukaudseid ravimeid on hinnanguliselt 600 patsienti aastas (THT taotlus 1346, 2018).</p> <p>EHK andmetel sai ravi botulismitoksiiniga 2019. aastal 54 patsienti ning 2020. aasta perioodil jaanuar-aprill 43 patsienti. 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.</p> <p>Patsientide arvu hinnangutes on eeldatud, et seni ravimata patsiendid jagunevad eptinezumabi ja botulismitoksiini vahel võrdselt. Patsientide ravile kaasamine toimub järkjärgult järgmise 4 aasta jooksul.</p> <p>Arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei alusta eptinezumabi ravi aasta algusest, on keskmiseks ravijuhtude arvuks patsiendi kohta aastas hinnatud 3 ravijuhtu.</p>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			



Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes

### 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Olenevalt ravikeskusest 1x 3035 – Õe vastuvõtt või 1 x 3075 - Päevaravi
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse samal _____ raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	6260 – Botulismitoksiinravi planeerimine ja ravimi manustamine
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei, botulismitoksiinravi kasutatakse edasi samas mahus (hetkel suutlikkus ravida kuni ca 90-100 patsienti aastas).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	0% - tegemist on juba varasemalt planeeritud 600 patsiendiga, kellest osad erinevatel põhjustel pole efektiivse ravini jõudnud või ei ole olemasoleva raviga soostunud.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused	-

<p>(mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i></p> <p><i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>.</p> <p><i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p>	-
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetus kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga?</p> <p><i>Kas töövõimetus kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p>	<p>2016. aasta andmetel oli migreen alla 50 aastaste meeste ja naiste seas enim puuet põhjustavatest haigustest 1. kohal (<i>Global Burden of Disease Study 2016</i>). Täna on arvestatav osa kroonilise migreeniga patsiente Eestis ilma efektiivse profülaktilise ravita – suukaudsed ravimid omavad mitmeid kõrvaltoimeid ning ei ole kõikide patsientide jaoks efektiivsed; botulismitoksiinravi juurdepääs on piiratud.</p> <p>Migreen on piinav haigus, mille üks hoog võib kesta kuni 72 tundi. Hoo ajal ei talu inimene isegi tavapärasest füüsilist tegevust ning võib muutuda voodihaigeks.</p> <p>Meie ühiskonnas on arvestatav hulk inimesi, kes tunnevad, et neilt on nende elu ära võetud. Kui peavalud esinevad rohkem kui 15 päeval kuus, siis on patsiendi elukvaliteet ja töövõime oluliselt pärssitud.</p> <p>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</p>

	<p>osakaal 5,5%-ilt uuringu alguses 43,1%-ni nädalal 12 ja 59,4%-ni uuringu lõpus (nädal 104).</p> <p>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.</p>
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	-

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Tootja on teada andnud, et Eestis on kavas turustada Vyepti® (eptinezumab) 100 mg/ml N1 pakendit. Kuna uuringutes olid mõlemad ravimiannused (100 mg ja 300 mg) kroonilise migreeni profülaktikas efektiivsed kõikide primaarsete ja sekundaarsete efektiivsusnäitajate osas, on eptinezumabi 100 mg turuletoomine piisav.

Ravimi maksumuse osas palun kontakteeruda ravimitootjaga.

Kontakt:

Kadri Pops

Lundbeck Eesti AS

Email: KPO@lundbeck.com

## 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>3</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>4</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Esitab ravimitootja.

## 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes

*Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Pole veel saadaval		

## 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.*

*Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada 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.*

Omaosalus ei ole ravimi hinna tõttu põhjendatud.

<sup>3</sup> Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>4</sup>

Kättesaadav:  
[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ravimi ülekasutamist piiravad haigekassaga sõlmitud lepingud.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Ebatõenäoline.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei mõjuta.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.

### 12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

*Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.*

#### **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).

Ravi lõpetamise kriteeriumite erisus võrreldes teenusega 235R ning selle mõju eelarvele.

Koodiga 235R tähistatud ravimiteenus lõpetatakse:

- 1) ravi ebapiisava efektiivsuse tõttu, kui pärast kolme ravitsükli (36 nädalat) ei ole keskmine peavalupäevade arv kuus vähenenud vähemalt 50% võrra.

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.

- 2) 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.

Nimetatud piirang 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.

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide 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.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal 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.

Charles A. Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(6):553-561.

Close LN, Eftekhari S, Wang M, Charles AC, Russo AF. Cortical spreading depression as a site of origin for migraine: Role of CGRP. *Cephalalgia*. 2019;39(3):428-434.

Diener HC, Antonaci F, Braschinsky M, et al. European Academy of Neurology guideline on the management of medication-overuse headache. *Eur J Neurol*. 2020 Jul;27(7):1102-1116.

Dodick DW, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2010 Jun;50(6):921-36.

Global Burden of Disease Study. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259.

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.

Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019;59(5):659-681.

Kim SJ, Han K-T, Jang S-Y, Yoo K-B, Kim SJ. The association between migraine and types of sleep disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(12):2648.

Kristoffersen E, Grande R, Aaseth K, Russell M, Lundqvist C. Medication-overuse headache detoxification reduces headache disability – the Akershus study of chronic headache. *European Journal of Neurology*. 2018;25(9):1140-1147.

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.

Lin Y-K, Lin G-Y, Lee J-T, et al. Associations between sleep quality and migraine frequency: a

cross-sectional case-control study. *Medicine*. 2016;95(17).

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.

Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. lægemidler til kronisk migræne-vers. 1.0 (medicinraadet.dk)

Peters GL. Migraine overview and summary of current and emerging treatment options. *Am J Manag Care*. 2019;25(2 Suppl):S23-S34.

Scuteri D, Adornetto A, Rombolà L, et al. New Trends in Migraine Pharmacology: Targeting Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) With Monoclonal Antibodies. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:363.

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>

Solanki N, Patel V, Champaneri I IMPACT OF MIGRAINE ON PATIENT’S QUALITY OF LIFE; *Eur J Clin Pharm* 2018, 20(6); 323-7

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.

Töövõime kaotuse protsendi määramise juhend. Riigiteataja. Vastu võetud 03.01.2002 nr 3. <https://www.riigiteataja.ee/akt/163243>

Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87.

Taotluse esitamise kuupäev	
<p>Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
<p>Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri</p> <p><i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i></p>	<i>Allkirjastatud digitaalselt</i>