

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks
<b>Taotluse number</b>	1346
<b>Kuupäev</b>	14. mai 2019

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Peavalu Selts (edaspidi *taotleja*) taotleb uue teenuse „Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse rahastamist taotletakse kroonilise migreeniga patsientidele, kelle ravivastus vähemalt kolmele suukaudsele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või kes ei talu profülaktilisi migreeniravimeid. Taotletav näidustus vastab ravimi Botox ametlikule näidustusele kroonilise migreeni korral<sup>1</sup>. Taotluse järgi on teenuse kasutamise eesmärk taastada kroonilise migreeniga patsientidel migreenihoogude episoodiline profiil. Kroonilise migreeni korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus enam kui kolme kuu vältel, seejuures vähemalt kaheksal päeval kuus on tegemist migreeni kriteeriumidele vastava peavaluga<sup>2</sup>. Kroonilist migreeni põeb ca 1,3-2,4% täiskasvanute populatsioonist<sup>3</sup>.

#### 1.2. Taotletav teenus

Botulismitoksiini (onabotulinumtoxinA, Botox) ohutust ja efektiivsust on hinnatud kahes identse disainiga randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus: PREEMPT 1 ja PREEMPT 2<sup>3,4</sup>. Uuringutesse kaasati kokku 1384 täiskasvanud patsienti, kellele manustati iga 12 nädala järel intramuskulaarselt kas botulismitoksiini (688 patsienti) või platseebot (696 patsienti). 24-nädalasele topeltpimedale platseebokontrolliga faasile (kaks manustamiskorda) järgnes 32-nädalane avatud faas, mille jooksul said mõlemad uuringurühmad botulismitoksiini (kolm manustamiskorda).

Uuringute tulemused koondati. Koondanalüüsi esmane tulemusnäitaja oli keskmine muutus peavalupäevade sageduses 28-päevase perioodi jooksul hinnatuna 24. nädalal. 24. nädalal oli peavalupäevade sageduse vähenemine võrreldes ravi algusega botulismitoksiini rühmas -8,4 päeva vs -6,6 päeva platseeborühmas (erinevus -1,8; p-väärtus <0,001; 95% UI -2,52 kuni -1,13). Botulismitoksiin oli platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem peavalupäevade sageduse vähendamisel igal visiidil (visiidid toimusid 4 nädala tagant) uuringu topeltpimedas faasis. Sekundaarsetest tulemusnäitajatest oli kõikidel visiitidel, sh 24. nädalal, erinev muutus uuringurühmade migreenipäevade sageduses (24. nädalal botulismitoksiini rühmas -8,2 vs -6,2 platseeborühmas; erinevus -2,0; p-väärtus <0,001; 95% UI -2,67 kuni -1,27), mõõduka/raske peavaluga päevade sageduses (-7,7 vs -5,8; erinevus -1,9; p-väärtus <0,001; 95% UI -2,62 kuni -1,26), kumulatiivses peavalu kestuses tundides (-119,7 vs -80,5 tundi; erinevus -39,2; p-väärtus <0,001; 95% UI -48,40 kuni -21,04), peavalu episoodide sageduses (-5,2 vs -4,9; erinevus -0,3; p-väärtus 0,009; 95% UI -1,17 kuni -0,17) ja migreeni episoodide sageduses (-4,9 vs -4,5; erinevus

-0,4; p-väärtus 0,004; 95% UI -1,20 kuni -0,23) ning HIT-6 skooriga „raske“ patsientide osakaalus (67,6% vs 78,2%; erinevus -10,6%; p-väärtus <0,001; 95% UI -15,2% kuni -5,9%).

Uuringu autorite hinnangul on ravivastusega patsientide arv kliiniliselt oluline, kuna botulismitoksiiniga ravitud patsientide hulgas oli märkimisväärselt enam patsiente, kelle peavalupäevade sagedus võrreldes ravi algusega vähenes vähemalt 50% (24. nädalal botulismitoksiiniga ravitud patsientidest 47,1% vs 35,1% platseebot saanud patsientidest; p-väärtus <0,001). Ravi kliiniliselt olulist kasu näitab uurijate sõnul ka mitmete tulemusnäitajate statistiliselt oluline erinevus uuringurühmades, sealjuures elukvaliteedi oluliselt suurem paranemine ja peavaluga seotud töövõimetuse (HIT-6 skooriga „raske“ patsientide osakaalu) oluline vähenemine botulismitoksiini rühmas (keskmise skoori muutuse erinevus uuringurühmades oli 2,4, mis ületab kliiniliselt oluliseks peetavat minimaalset rühmade vahelist erinevust 2,3).

Algselt botulismitoksiini saanud patsientide rühmas püsis 56. nädalal algselt platseebot saanud uuringurühmaga võrreldes statistiliselt oluline paremus mitmetes tulemusnäitajates, mis näitab varajase ravi olulisust. Muutused tulemusnäitajates võrreldes ravi algusega suurenesid avatud faasi jooksul, näidates püsivat paranemist pärast iga ravitsükli. Avatud jätku-uuringu tulemuste järgi on kroonilise migreeni korduv profülaktiline ravi  $\leq 5$  annuse botulismitoksiiniga efektiivne, ohutu ja hästi talutav.

NICE'i hindamisraportis<sup>5</sup> on rõhutatud, et kuigi botulismitoksiini kasu oli statistiliselt oluline, olid tulemuste erinevused uuringurühmade vahel absoluutarvudes väikesed kuni mõõdukad. Lisaks esines märkimisväärne ravivastus platseebole, mis võib PREEMPT uuringu autorite hinnangul olla tingitud kõrgeenenud ootustest ravi tulemuslikkuse osas süstitava ravimi kasutamisel. Uuringu puudusteks võib lugeda aktiivse võrdlusravi puudumist ja uuringusse kaasatud patsientide populatsiooni erinevust neist patsientidest, kellele tegelikult igapäevases praktikas botulismitoksiini manustatakse (vähem peavalupäevi kuus, vaid 35% patsientidest puudus ravivastus eelnevalt kasutatud  $\geq 3$  profülaktilisele ravimile).

Ravimi müügiloa hoidja esitas Šotimaa hindamisasutusele alagrupianalüüsi tulemused patsientide kohta, kellel puudus ravivastus eelnevalt kasutatud  $\geq 3$  profülaktilisele ravimile (479 patsienti). Analüüsi järgi on ravi efektiivsus nimetatud alagrupis suurem kui kogu uuringu populatsioonis: erinevus peavalupäevade sageduses botulismitoksiini vs platseebot saanud patsientidel -2,65 (95% UI -3,82 kuni -1,48; p-väärtus <0,001), mõõduka kuni tugeva peavaluga päevade sageduses -2,87 (95% UI -4,02 kuni -1,73; p-väärtus <0,001) ja migreenipäevade sageduses -2,75 (95% UI -3,92 kuni -1,57; p-väärtus <0,001)<sup>6</sup>.

### 1.3. Alternatiiv

Taotleja selgituse järgi on botulismitoksiin esimene ravim, mis on näidustatud spetsiifiliselt kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks. Kliinilises praktikas kasutatakse profülaktiliseks raviks topiramaati, propranolooli ja amitriptüliini, mis on näidustatud migreeni profülaktiliseks, neist vaid topiramaadi puhul on tõendatud efektiivsus ka kroonilise migreeni ravis<sup>7</sup>. Ka NICE'i peavalu ravijuhend<sup>8</sup> üle 12-aastastele patsientidele soovib migreeni profülaktiliseks raviks topiramaati, propranolooli või amitriptüliini (ravijuhend on viimati üle vaadatud 2016. aastal). Taotleja sõnul pakub botulismitoksiin täiendava ravivaliku patsientidele, kellel ei saavutata suukaudsete profülaktiliste ravimitega piisavat raviefekti või kes ei talu neid ravimeid<sup>7</sup>.

2018. aasta juulis sai Euroopas müügiloa ravim Aimovig (erenumab), mis on näidustatud migreeni profülaktikaks täiskasvanutel, kellel on vähemalt 4 migreenipäeva kuus. Kroonilise migreeniga patsientidel, kellel ebaõnnestus  $\geq 1$  profülaktilist farmakoteraapiat, vähendas erenumab 12-nädalase uuringu jooksul võrreldes platseeboga migreenipäevade arvu kuus 140 mg annuse kasutamisel -3,3 päeva ja 70 mg annuse kasutamisel -2,5 päeva võrra. Patsientidel, kellel ebaõnnestus  $\geq 2$  profülaktilist farmakoteraapiat, oli migreenipäevade arvu vähenemise erinevus vastavalt -4,3 päeva ja -2,7 päeva<sup>9</sup>. Ravimi müügiloa hoidja pole veel esitanud haigekassale taotlust ravimi Aimovig lisamiseks haigekassa ravimite loetellu.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimpreparaadi Botox süstelahuse pulber 200 TÜ N1 maksumus on haiglate 2018. aasta hankehindade alusel **316,41 eurot**. Ravimi omaduste kokkuvõtte järgi manustatakse kroonilise migreeni raviks 155-195 ühikut ravimit 31-39 süstek kohta, ravi korratakse 12 nädala tagant. Kuna preparaat on ette nähtud vaid ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata, lisaks on minimaalne toimeaine kogus ühes viaalis 50 TÜ, siis kulub kõikidele patsientidele 200 TÜ ravimit<sup>10</sup>. Ravimi maksumusele lisanduvad ravimi manustamise kulud. Taotleja selgituse järgi kulub patsiendi ravi hindamiseks, planeerimiseks ja ravimi manustamiseks ca 30 minutit<sup>11</sup>. Muutes tervishoiuteenuste loetelu teenuses 6260 „Botulismitoksiinravi planeerimine ja ravimi manustamine“<sup>12</sup> tegevustele kuluva aja 20 minutilt 30 minutile, kujuneb teenuse maksumuseks **28,46 eurot**. Kroonilise migreeni 12-nädalase profülaktilise ravi maksumus A-tüübi botulismitoksiiniga Botox on kokku **344,87 eurot**.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE, *National Institute for Health and Care Excellence*)<sup>5</sup> soovib A-tüübi botulismitoksiini kasutamist kroonilise migreeni peavalude profülaktikaks täiskasvanud patsientidel, kellel pole tekkinud ravivastust vähemalt kolmele eelnevale profülaktilisele ravimile ja kelle seisundit jälgitakse ravimite liigtarvitamise suhtes. Ravi soovitatakse lõpetada, kui patsiendil ei esine pärast kahte ravitsükli piisavat ravivastust ( $\geq 30\%$  vähenemine peavalupäevade arvus kuus) või kui peavalu on muutunud episoodiliseks ( $< 15$  peavalupäeva kuus) ja püsib sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul. NICE pidas kõige usutavamaks kulutõhususe näitajaks väärtust 18 900 £/QALY.

Šotimaa (SMC, *Scottish Medicines Consortium*)<sup>6</sup> soovib A-tüübi botulismitoksiini (Botox) kasutamist peavalude profülaktikaks kroonilise migreeniga täiskasvanud patsientidel, kellel pole tekkinud ravivastust vähemalt kolmele eelnevale suukaudsele profülaktilisele ravimile ja ravimite liigtarvitamist ohjatakse sobivate meetmetega. Müügiloahoidja esitatud farmakoökonoomilises analüüsis oli põhistsenaariumi korral kulutõhususe näitaja 10 816 £/QALY. SMC sisse viidud kohanduste järel tõusis kulutõhususe näitaja väärtuseni 19 800 £/QALY, mille eelduseks on ravi lõpetamine ravivastuse puudumisel pärast kahte manustamiskorda või migreeni episoodiliseks muutumise korral. Ilma viimase tingimusega oli kulutõhususe näitaja 21 800 £/QALY.

Austraalia (PBAC, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*)<sup>13</sup> soovib A-tüübi botulismitoksiini kasutamist peavalude profülaktikaks kroonilise migreeniga täiskasvanud patsientidel, kes vastavad järgmistele kriteeriumidele: patsientidel peab vähemalt 6 kuu jooksul olema esinenud keskmiselt  $\geq 15$  peavalupäeva kuus, neist vähemalt 8 päeval on tegemist migreeni tüüpi peavaluga; patsientidel on ebapiisav ravivastus vähemalt kolmele profülaktilisele

migreeniravimile või on need vastunäidustatud või talumatud; ravimite liigtarvitamine peab olema sobivate meetmetega ohjatud; pärast kahte ravitsükli (24 nädalat) võib ravi jätkata, kui patsiendi peavalupäevade arv kuus on vähenenud  $\geq 50\%$ . Otsus tugineb ravi aktsepteeritavale kulutõhususe näitajale nimetatud patsientide populatsioonis võrreldes parima toetava raviga. PBAC rõhutas, et ravi on kulutõhus vaid juhul, kui mudelis kasutatud eeldused ja tingimused kajastuvad ka reaalses kliinilises praktikas.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esitas haigekassale Markovi mudelil põhineva farmakoökonomilise analüüsi. Mudel hindab botulismitoksiini kulukasulikkust võrreldes platseeboga patsientidel, kellel on ebaõnnestunud profülaktiline ravi  $\geq 3$  suukaudse migreeniravimiga. Mudeli ajahorisont on kaks aastat (8,7 ravitsükli), see on esitatud haigekassa kuluperspektiivist ning kasutatud on tulude ja kulude 5% diskonteerimismäär. Mudelis saavad patsiendid liikuda 13 tervisestaadiumi vahel. Mudelis on kasutusel negatiivne ravi peatamise reegel – ravi lõpetatakse, kui pärast kahte ravitsükli pole peavalupäevade arv vähenenud vähemalt 50%. Lisaks on kasutatud positiivset ravi peatamise reeglit, mille järgi 56% episoodilise migreeniga patsientidest peatavad ravi pärast üheaastast raviperioodi. Mudelis on kasutatud tervisekasu (*utility*) väärtuseid vahemikus 0,424-0,848 sõltuvalt peavalupäevade arvust 28 päeva kohta, väärtused lähtuvad uuringu REPOSE<sup>14</sup> tulemustest. Botoxi ühe viaali (200 TÛ N1) kuluks on mudelis arvestatud 377,57 eurot ja manustamiskuludeks eriarsti vastuvõtu kulu (15,08 eurot). Platseeborühma kuluks on arvestatud eriarsti vastuvõtt kaks korda aastas. Lisaks on mudelis arvestatud muude ressursikuludega nagu perearsti visiit, hospitaliseerimine, visiit erakorralise meditsiini osakonda ja kulu triptaanidele, nende kasutus tugineb rahvusvahelisele migreeni haiguskoormuse uuringule<sup>15</sup>. Mudeli järgi kaasneb botulismitoksiini kasutamisega kahe aasta perspektiivis lisakulu 1170 eurot, mis on peamiselt tingitud Botoxi maksumusest. Mudeli järgi võidetakse botulismitoksiini kasutamisega 0,06 QALY-t ja ICER/QALY on 18 761 eurot/QALY (vt ka tabel 1).

Rühm	Kulud	QALYd	Lisakulu	Võidetud QALYd	Lisakulu võidetud QALY kohta
Platseebo	674 €	1.13			
Botox	1 844 €	1.19	1 170 €	0.06	18 761 €

**Tabel 1.** Botoxi müügiloa hoidja esitatud kulukasulikkuse analüüsi tulemused.

Haigekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- Mudelis on Botox 200 TÛ N1 maksumuseks haigekassale arvestatud 377,57 eurot, mis on mõnevõrra kõrgem kui haiglate hankehindade järgi (316,41 eurot).
- Mudelis on Botoxiga võidetud QALY-de arvuks leitud 0,06, mis on mõnevõrra väiksem NICE`ile esitatud analüüsis kaheaastase ajahorisondi puhul leitud väärtusest 0,09.
- Analüüs on tundlik ravi lõpetamise kriteeriumide osas. Analüüsis kasutatud negatiivne ravi lõpetamise kriteerium erineb taotleja soovitud ravi lõpetamise kriteeriumist, mille järgi lõpetatakse ravi pärast 3 ravitsükli, kui keskmine migreenipäevade arv kuus ei ole langenud vähemalt 50% võrra. Mudelis ei ole võimalik valida nimetatud ravi lõpetamise kriteeriumit. Kui negatiivsest ravi lõpetamise kriteeriumist loobuda, suureneb ICER/QALY väärtus 25 644 euronit/QALY. Negatiivse ravi lõpetamise kriteeriumi täielik mitterakendamine reaalses kliinilises praktikas ei ole tõenäoline, kuid on ebaselge, mis on ravimi kulutõhususe näitaja taotleja soovitud ravi lõpetamise kriteeriumi korral ning kui rangelt seda kriteeriumit kliinilises praktikas jälgitaks.

- Analüüsis on eeldatud, et 56% episoodilise migreeniga patsientidest peatavad ravi pärast üheaastast raviperioodi, mis on tuletatud Rothrock et al abstraktist<sup>16</sup>. Taotleja on pakkunud positiivse ravi lõpetamise kriteeriumina välja püsiva ravivastuse olemasolu pärast 5 tsüklit, püsivaks ravivastuseks loetakse  $\geq 5$  punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega. Silberstein et al uuringu<sup>17</sup> järgi on pärast 3. ravitsüklit  $\geq 5$  punktilise paranemise HIT-6 skooris saavutanud 78,5% patsientidest. Selle järgi võiks suurem osa patsiente lõpetada ravi pärast esimest ravivaastat. Rothrock et al abstrakti järgi jätkas aga 67% patsientidest ravi pärast kahte aastat, kuigi ravi lõpetamise kriteeriumid selles uuringus olid ebaselged<sup>18</sup>. Mudelis positiivse ravi lõpetamise kriteeriumi ärajätmisel suureneb ICER/QALY väärtus 22 876 euronit/QALY. Kui lisaks loobuda negatiivsest ravi lõpetamise kriteeriumist, on kulutõhususe näitaja 31 700 eurot/QALY. Seega sõltub ravimi kulutõhususe näitaja oluliselt ka rakendatavast positiivsest ravi lõpetamise kriteeriumist ja selle järgimisest realses kliinilises praktikas.

- Mudelis on botulismitoksiini kulu kaheaastase perioodi jooksul 1261,53 eurot, mis ühe viaali maksumuse 377,57 eurot korral vastab 3,34 manustamiskorrale. Taotluses kirjeldatud annustamisskeemi korral, arvestamata ravi lõpetamise kriteeriume, läbib üks patsient 2 aasta jooksul maksimaalselt 9 ravitsüklit. REPOSE uuringus, milles hinnati botulismitoksiini kasutamist Euroopa kliinilises praktikas, läbis üks patsient kahe aasta jooksul keskmiselt 5,5 ravitsüklit. Eelnevast tulenevalt võib botulismitoksiini ravitsüklite arv ja seega ka ravimikulu olla esitatud analüüsis märkimisväärselt alahinnatud.

- Haigekassale teadaolevalt on botulismitoksiiniga läbi viidud uuringud kestnud enamasti kuni kaks aastat, mistõttu on keeruline hinnata ravi pikaajalist efektiivsust, kroonilise migreeni taastekkimise määra ja selle mõju ravimi kulutõhususele pikas perspektiivis. Sellele probleemile on tähelepanu juhitud ka teistes kulutõhususe hinnangutes<sup>19,13</sup>.

Haigekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, kasutades taotleja analüüsis leitud võidetud QALY-de arvu 0,06 ja eeldust, et platseeborühma patsiendid külastavad eriarsti kaks korda aastas (2 aasta jooksul 4 korda). Botulismitoksiini ravikuludeks on arvestatud ravimi ja selle manustamise kulud (1 korra kohta 344,87 eurot). Botulismitoksiini ravitsüklite arv tugineb REPOSE uuringule. Lihtsustatud analüüsi järgi on Botoxi kasutamisel kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks kulutõhususe näitaja 30 607,75 eurot/QALY (vt ka tabel 2). Aktsepteeritava kulutõhususe (20 000 eurot/QALY) saavutamiseks peaks ravimipreparadi Botox 200 TÛ N1 hind langema 200,69 euronit.

1 ravitsükli maksumus A-botulismitoksiiniga Botox (€)	344,87
Ravitsüklite arv A-botulismitoksiiniga Botox 2 a jooksul (REPOSE)	5,5
Eriarsti korduva vastuvõtu maksumus (€)	15,08
Eriarsti vastuvõttude arv parima toetava ravi/platseeboga 2 a jooksul (MLH hinnang)	4
Lisakulu	1 836,47
Võidetud QALY-d (MLH mudelist)	0,06
ICER/QALY	30 607,75

**Tabel 2.** Lihtsustatud kulutõhususe analüüsi Botoxi kasutamise kohta kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Haigekassa retseptikeskuse andmetel on ravimeid propranool, topiramaat ja amitriptüliin kasutanud kokku (al 2003. a kuni 2019. a I kvartal) 4614 migreeni diagnoosiga (RHK-10 järgi G43) patsienti. Arvestades taotleja hinnangut, et profülaktiliste ravimite efektiivsus on igas ravireas ca 50%, on kolm ravirida tõenäoliselt ebaõnnestunud ca 577 patsiendil. Eelnevalt tulenevalt võib pidada kohaseks taotleja patsientide prognoosi, mille järgi vajaks migreeni profülaktilist ravi A-tüübi botulismitoksiiniga kuni 600 täiskasvanud patsienti. Selts prognoosib esimesel aastal ravi alustavate patsientide arvuks 100 ja igal järgmisel aastal ca 120-150 patsiendi lisandumist ravile, seejuures saavutatakse 4. aastaks platoo ca 500 patsienti (eeldatud on, et 20% patsientidest ei ole süstitava raviga nõus). Ravijuhtude arvuks ühe patsiendi kohta aastast prognoosib taotleja kolm juhtu, võttes arvesse, et ravimit tuleb esimese kahe aasta jooksul manustada iga 3 kuu tagant ja seejärel iga 4 kuu järel ning kõik patsiendid ei alusta ravi aasta algusest. Taotleja hinnangul lisandub alternatiivse raviviisi (parim toetav ravi) kasutamisel eriarsti vastuvõtu kulu (15,08 eurot) keskmiselt 3 korda aastas. Tuginedes taotleja prognoosile, on taotletava teenuse eelarvemõju 1.-4. aastal 98 938-489 741 eurot (vt tabel 3). Analüüsis ei ole arvestatud ravi katkestamisega kas selle ebaefektiivsuse tõttu või tänu kroonilise migreeni episoodiliseks muutumisele või püsivale ravivastusele. Teisalt on märkimisväärne ebakindlus seotud esimesel aastal ravi alustavate patsientide arvuga, mis võib olla prognoositust suurem, ja ravist loobujate määraga, mis võib kroonilise migreeni mõju elukvaliteedile arvestades olla prognoositust väiksem.

Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	1 ravijuhtu maksumus (€)	Alternatiivse teenuse (eriarsti korduva vastuvõtu) maksumus	Eelarvemõju (€)			
			1. aasta (n=100)	2. aasta (n=220)	3. aasta (n=375)	4. aasta (n=495)
3	344,87	15,08	98 937,60	217 662,72	371 016,00	489 741,12

**Tabel 3.** Kroonilise migreeni profülaktilise ravi A-tüübi botulismitoksiiniga eelarvemõju.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui ravi viib läbi botulismitoksiiniga ravimise kogemusega või vastava koostöökolooniaga läbinud neuroloog ja järgitakse punktis 4.4. välja toodud teenuse kohaldamise tingimusi.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul peavad ravi alustamiseks botulismitoksiiniga olema täidetud järgmised tingimused:

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

Taotleja hinnangul tuleks ravi botulismitoksiiniga lõpetada järgmistel tingimustel:

1. ravi ebaefektiivsuse tõttu, kui 36 nädalat pärast ravi alustamist (3 ravitsükli) ei ole keskmine migreenipäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra;
2. püsiva ravivastuse olemasolu korral arstlikul otsusel võib ravi lõpetamise otsuse teha peale 5 tsükli. Püsivaks ravivastuseks loetakse  $\geq 5$  punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus).

Lisaks on taotleja välja toonud, et botulismitoksiini manustamise protseduuri viib läbi neuroloog.

Lähtudes punktis 3.1 kajastatud hindamisraportitest ja taotluses toodud infost tegi haigekassa taotlejale ettepaneku lisada ravi lõpetamise kriteeriumide hulka ka peavalu muutumine episoodiliseks migreeniks ja täpsustada, et protseduuri läbi viiv neuroloog peab olema läbinud koolituse. Taotleja oli nõus nimetatud ravi lõpetamise kriteeriumi lisamisega ja täpsustas, et ravi läbi viiv neuroloog peab olema botulismitoksiiniga ravimise kogemusega või läbinud vastava koolituse.

## 5. Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Peavalu Selts
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Parim toetav ravi
<b>Kulutõhusus</b>	Lihtsustatud analüüsi järgi 30 607,75 eurot/QALY
<b>Omaosalus</b>	ei
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 1.a - 100; 2.a - 220; 3.a - 375; 4.a - 495 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1.a - 300; 2.a - 660; 3.a - 1125; 4.a - 1485
<b>Teenuse piirhind</b>	316,41 eurot (botulismitoksiini maksumus, lisandub ravimi manustamise kulu, mis on hinnanguliselt 28,46 eurot)
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravi alustatakse, kui patsiendil esinevad peavalud $\geq 15$ päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega ja vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravi on ebaõnnestunud. Ravi lõpetatakse ravi ebaefektiivsuse tõttu, kui 36 nädalat pärast ravi alustamist (3 ravitsükli) ei ole keskmine migreenipäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra, või peavalu muutumisel episoodiliseks migreeniks või püsiva ravivastuse olemasolu korral arstlikul otsusel peale 5 tsükli. Püsivaks ravivastuseks loetakse $\geq 5$ punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus). Lisaks on taotleja välja toonud, et botulismitoksiini manustamise protseduuri peab läbi viima neuroloog, kel on botulismitoksiiniga ravimise kogemus või kes on läbinud vastava koolituse.

<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	1.a - 98 938 €; 2.a - 217 663 €; 3.a - 371 016 €; 4.a - 489 741 €
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Peavalu Selts on esitanud taotluse uue teenuse „Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu. Taotleja hinnangul saaks ravi Eestis kuni 500 patsienti aastas, millega kaasneks lisakulu kuni 489 741 eurot aastas. Botoxi kulutõhususe näitajaga kroonilise migreeni profülaktilises ravis on seotud märkimisväärne ebakindlus, kuna pole teada ravi lõpetamise kriteeriumite rakendamise kindlus reaalses kliinilise praktikas, mis mõjutab ravi kestust ja seega ka ravimi kulutõhusust. Lisaks on ebaselge, kui pikalt püsib botulismitoksiini raviefekt, missugune on kroonilise migreeni taastekkimise määr ja sellest tingitud ravikulu pikemas perspektiivis. Tulenevalt A-tüübi botulismitoksiini (Botox) mõõdukast efektiivsusest kroonilise migreeni profülaktilises ravis, ravimi ebasoodsast kulutõhususest ja märkimisväärsest eelarvemõjust ei saa haigekassa asuda ravimiteenuse hüvitamist toetavale seisukohale.

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1679968.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1679968.pdf)

<sup>2</sup> (2018). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 38(1), 1-211.

<sup>3</sup> Dodick, D. W. et al. (2010). OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. *Headache*, 50(6):921-936.

<sup>4</sup> Aurora, S. K. et al. (2011). OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache*, 51(9), 1358-1373.

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/resources/botulinum-toxin-typea-for-the-prevention-of-headaches-in-adults-with-chronic-migraine-pdf-82600545273541>

<sup>6</sup>

[https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum\\_toxin\\_a\\_botox\\_2nd\\_resub\\_final\\_jan\\_2017\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_website.pdf)

<sup>7</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1346\\_taotlus\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1346_taotlus_avalik.pdf)

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-pdf-35109624582853>

<sup>9</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144351/anx\\_144351\\_et.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190426144351/anx_144351_et.pdf)

<sup>10</sup> [https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC\\_1679968.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data/SPC/SPC_1679968.pdf)

<sup>11</sup> [https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1346\\_lisaandmed\\_avalik.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1346_lisaandmed_avalik.pdf)

<sup>12</sup> <https://www.riigiteataja.ee/akt/126032019021>

<sup>13</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/botulinum-psd-07-2013.pdf>

<sup>14</sup> Ahmed, F. et al. (2019). An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *Journal of Headache Pain*, 20(1), 26.

<sup>15</sup> Blumenfeld, A. M. et al. (2010). Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 31(3), 301-315.

<sup>16</sup> Rothrock, J. F. et al. OnabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: Long-term outcome. American Headache Society 53rd Annual Scientific Meeting; 2011; Washington DC (USA).

<sup>17</sup> Silberstein, S. D. et al. (2016). Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 86(9), 996-1001.

<sup>18</sup> Gooriah, R. & Ahmed, F. (2015). OnabotulinumtoxinA for Chronic Migraine: A Critical Appraisal. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 1003-1013.

<sup>19</sup> Batty, A. J. et al. (2013). The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *Journal of Medical Economics*, 16(7), 877-887.