

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1346
Kuupäev	22. aprill 2019.a.

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

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

Teenuse osutamise näidustus: „Sümptomite leevendamine kroonilise migreeni kriteeriumitele vastavatel patsientidel (peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega), kelle ravivastus vähemalt kolmele profülaktilisele suukaudsele migreeniravimile on olnud ebapiisav või kes ei talu profülaktilisi migreeniravimeid“ on õige, asjakohane ja põhjendatud. Esiteks – kroonilise migreeni kriteeriumid põhinevad Peavalude Rahvusvahelisel Klassifikatsioonil (Cephalalgia, 2018). Teiseks – botulismitoksiini kasutamine ravis on selgelt reglementeeritud ja on võimalik teatud ravimeid puudutavate tingimuste täitmisel.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

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

Teenuse eesmärgiks on botulismitoksiini (Botox) kasutamine kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks.

Taotluses on detailselt kirjeldatud kroonilise migreeni levimust (2-4% täiskasvanutest), krooniline migreen on umbes 8%-l kõikidest migreenijuhtumitest.

Taotluses kirjeldatakse kroonilise migreeni eelsoodumusi, patogeneesi, mõju elukvaliteedile ja botulismitoksiini kasutamise eesmärgi – taastada kroonilise migreeniga patsientidel migreenihoogude episoodiline profiil.

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

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline

väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (*p*-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

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

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Botulismitoksiini kliinilist tõhusust uuriti kahes paralleelses ja sarnase protokolliga uuringus, (randomiseeritud, platseeboga võrreldud) PREEMPT 1 ja 2 (Dodick, 2010 ja Aurora, 2011). Ravimigrupis oli 688 patsienti, platseebogrupis 696 patsienti.</p> <p>Keskmine vanus mõlemas rühmas oli 41 aastat. Keskmine aeg kroonilise migreeni tekkest oli 19 aastat. Rohkem kui 85% patsientidest mõlemas rühmas olid naissoost. Rohkem kui 61% patsientidest olid eelnevalt saanud profülaktilist migreeniravi. Peavaluga päevade ja migreeniga päevade arv oli botulismitoksiini rühmas mõnevõrra väiksem kui platseebo rühmas (vastavalt 12.2 vs 13.0 ja 11.4 vs 12.2). Kumulatiivne peavalutundide arv oli botulismitoksiini rühmas kõrgem kui platseebo rühmas (295.9 vs 281.1).</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Botulismitoksiini manustati intramuskulaarselt, 155 ühikut iga 12 nädala järel, kokku 5 tsükli. Raviarsti otsusega võis annust suurendada manustada enamates süstekohtades.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Intramuskulaarsed platseebo-süstid tehti sama manustamiskavaga kui botulismitoksiin</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu kogukestus 56 nädalat, mis jaotatud kaheks:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24-nädalane topelttime platseebo kontrolliga faas (2 manustamiskorda) (Dodick, 2010) • 32-nädalane avatud sildiga faas (3

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

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

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

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

	manustamiskorda, mõlemad rühmad said botulismitoksiini) (Aurora, 2011).
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Keskmine muutus peavalupäevade sageduses 24. nädalal võrreldes uuringu algusega (Dodick, 2010) Keskmine muutus peavalupäevade sageduses 56. nädalal võrreldes uuringu algusega (Aurora, 2011)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Keskmine muutus peavalupäevade sageduses 24. nädalal oli statistiliselt oluline: botulismitoksiini rühmas –8.4 päeva ja platseebo rühmas –6.6 päeva (P<0.001; 95% CI -2.52, -1.13). Botulismitoksiini statistiliselt oluline paremus esines juba esimese kontrollvisiidi ajal (4. nädal) ning säilis igal visiidil 24-nädalase perioodi jooksul (Dodick, 2010) Keskmine muutus peavalupäevade sageduses 56. nädalal oli statistiliselt oluline: botulismitoksiini rühmas –11.7 päeva ja platseebolt botulismitoksiinile lülitatud rühmas –10.8 päeva (P .019) (Aurora, 2011)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Muutus migreenipäevade sageduses • Muutus mõõduka/raske peavaluga päevade sageduses • Peavalude kumulatiivne kestus tundides (peavalupäevadel) • Peavalu episoodide sagedus • Migreeni episoodide sagedus • Ägeda peavalu vastaste ravimite võtmise sagedus • Patsientide osakaal, kellel HIT-6 skoor on „raske“ (≥60) (Dodick, 2010; Aurora, 2011)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Taotluses on põhjalikult esitatud teised tulemusnäitajad: 24-nädalase ravi tulemused, 56-nädalase ravi tulemused, lisaanalüüs – 30% ja 50% paranemine; tulemused graafilisel kujul.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

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

Taotluses on esitatud kahe randomiseeritud platseeboga võrreldud uuringu tulemused kõrvaltoimete ja tüsistuste osas.

Kokkuvõtteks on märgitud, et kõrvaltoimete käsitlemisega olulisi kulusid ei kaasne.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Taotletav tervishoiuteenus on tõenduspõhine.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Taotluses alternatiivse tõenduspõhise raviviisina on märgitud kolme ravimi – propranolooli, topiramaadi ja amitriptüliini kasutamine. Need ravimid on esmavaliku ravimid kroonilise migreeni ravis.

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

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

Taotluses on viidatud botulismitoksiini kasutamise reeglitele NICE'i (2012), Belgia Peavalu Seltsi ravijuhendis (2014), Itaalia Peavalu Seltsi ravijuhendis (2012). NICE'i juhendis soovitatakse botulismitoksiini kasutada kroonilise migreeni profülaktilises ravi peale kolme ravimi edutut kasutamist. Ravi botulismitoksiiniga soovitatakse lõpetada ebaefektiivse ravi korral ning siis, kui peavalu on muutunud episoodiliseks. Põhiliselt samasugune soovitus on ka teistes märgitud ravijuhendites.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

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

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

Taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed tegevuse kirjelduse kohta. Botox'i manustavad kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks ainult sobiva kvalifikatsiooniga neuroloogid. Kirjeldatud on protseduuri käik – protseduuride tuba, süstla ja nõela kirjeldus, soovitatav annus ja raviskeem.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

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

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: kõik haiglad – asjakohane, sest krooniline migreen on väga levinud, diagnoos ja ravimi manustamine ei vaja patsientide koondamist keskustesse.
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ambulatoorselt – asjakohane.
- 9.3. Raviarve eriala: asjakohane – migreen ja valikravi on neuroloogi pädevus – asjakohane.
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: teenuse osutamiseks on vajalik koolitus, kordade minimaalset arvu ei ole vaja seada – asjakohane.
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: koolitus on vajalik, nii teoreetiline kui ka praktiline osa. Koolitusvajaduse otsustab raviasutuse eriala juht.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek: teenuse osutamine on võimalik kohe peale koolituse läbimist.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

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

Botox'i on kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks kasutatud alates 2011.a-st. Ravitud patsientide arv on väga väike, umbes 10 patsienti. Ravimit on süstitud SA TÜK-s, PERH-s, ITK-s.

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

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

Eestis on kroonilise migreeni levimust arvestades üle 30000 patsiendi, kelledest umbes 15% kasutavad kroonilise migreeni profülaktilise ravi preparaate.

Epidemioloogilistest andmetest tulenevalt on taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arv 1.-4. aastal vastavalt 100, 220, 375 ja 495 patsienti. Kindlasti on sellise ravi kättesaadavuse tagamiseks vajalik efektiivne neuroloogide koolitamine ning kroonilise migreeniga patsientide käsitluse süsteemi arendamine.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusle, kas on esitatud kõik asjakohased

teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: lisaks botulismitoksiini manustamisele kantakse raviarvele ka eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004)
- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: ei ole asjakohane
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?
Ei asenda
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?
Kõik teenust vajavad patsiendid on korduvalt arsti vastuvõtul viibinud.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
Aasta jooksul lisandub kolm eriarsti korduvat visiiti (3x3004) ning kolm steriilset 30G nõel-süstalt
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.
Aasta jooksul tõenäoliselt kuluks kolm eriarsti korduvat visiiti (3x3004)
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses viidatakse Khalil, 2014 uurimusele, milles näidatakse botulismitoksiini manustamise soodsat mõju patsiendi töövõimetuse kestvusele.

UK-s läbi viidud reaal-elu uuring 214 kroonilise migreeniga patsiendi hulgas. Patsientidel olid ebaõnnestunud eelnevad suukaudsed profülaktilised ravid kas efektiivsuse puudumise või kõrvaltoimete tõttu. 94.4% patsientidest olid saanud ≥ 3 eelnevat ravi; 4.7% patsientidest 2 eelnevat ravi; 0.7% patsientidest 1 eelnev ravi. Töövõimetuspäevade arv oli teada 58 patsiendi (23%) puhul. Nendel patsientidel vähenes Botox raviga ühes kuus töölt puudunud päevade arv keskmiselt 3.5 päevalt 1 päevale. 53% nendest patsientidest saavutasid $\geq 50\%$ vähenemise töölt puudunud päevades ning 29% saavutasid $\geq 75\%$ vähenemise töölt puudunud päevades.

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

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

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

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

- 1) teenust kasutatakse siis, kui eelnev profülaktiline ravi ei õnnestu
- 2) teenus parandab elukvaliteeti ja kergendab haigust
- 3) ravim on kallid, tõenäoliselt suudaks omaosaluse korral väike osa patsiente ise tasuda ravi eest

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

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

Teenuse osutamise aluseks on konkreetne diagnoos. Ravi alustamiseks ja lõpetamiseks on selged kriteeriumid. Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

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

Taotluses on õigesti märgitud – ei mõjuta.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

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

Taotluses on õigesti märgitud teenuse kohaldamise tingimused: diagnoosi kriteeriumid, eelneva ravi edutus, ravi lõpetamise tingimused.

17. Kokkuvõte

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

Esitatud taotlus on koostatud vastavalt tingimustele. Adekvaatselt on kirjeldatud teenuse näidustus, teenuse tulemuslikkus ja ohutusprofiil. Taotluse koostamiseks on kasutatud teaduspõhiste uuringute tulemusi. Teenuse kirjeldus ning rakendamise tingimused on kajastatud õigesti.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:

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

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

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

Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. *Headache*. 2011 Oct;51(9):1358-73.

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.

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

Khalil et al. Prospective analysis of the use of OnabotulinumtoxinA (BOTOX) in the treatment of chronic migraine; real-life data in 254 patients from Hull, UK. *Journal of Headache and Pain* 2014 Sep 1, 15:54.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Headaches in over 12s: diagnosis and management. Clinical guideline. NICE 2012a. www.nice.org.uk/guidance/cg150

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. NICE 2012b. www.nice.org.uk/guidance/ta260.