

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 1/2011

TRIPTAANIEN KUSTANNUS-
VAIKUTTAVUUS AKUUTIN
MIGREENIKOHTAUKSEN
HOIDOSSA

Janne Martikainen, Christian Asseburg,
Piia Peura, Tuija Oksanen, Juha Turunen,
Timo Purmonen & Vesa Kiviniemi

fimea

Triptaanien kustannusvaikuttavuus akuutin migreenikohtauksen hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2011

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2011

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00301 Helsinki
Puh. vaihde: (09) 473 341
www.fimea.fi

Ulkoasu ja taitto

SEK PRO Oy

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-15-1

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

KÄSIKIRJOITTAJAT

Janne Martikainen

FT
Tutkimusjohtaja, Lääketalouden
ja vaikuttavuuden tutkimusyksikkö,
Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Christian Asseburg

PhD
Tutkijatohtori, Lääketalouden
ja vaikuttavuuden tutkimusyksikkö,
Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Piia Peura

Proviisori
Lääketaloustieteilijä,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Tuija Oksanen

KTK, sairaanhoitaja AMK, terveystieteiden ylioppilas
Tutkijaharjoittelija, Lääketalouden
ja vaikuttavuuden tutkimusyksikkö,
Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Juha Turunen

FaT
Ma. professori, Lääketalouden
ja vaikuttavuuden tutkimusyksikkö,
Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Timo Purmonen

Proviisori, KTM
Yliassistentti, Lääketalouden
ja vaikuttavuuden tutkimusyksikkö,
Farmasian laitos, Itä-Suomen yliopisto

Vesa Kiviniemi

FL
Tilastotieteilijä,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

fimea

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
MÄÄRITELMÄT	7
1. MIGREENI JA SEN HOITO	8
1.1 Migreenin yleisyys	8
1.2 Migreenin seuraukset	9
1.3 Migreenin hoito	9
1.4 Migreenilääkkeiden kulutus Suomessa	9
1.5 Suomalaiset triptaanien käyttäjät ja heidän triptaani-ostonsa vuonna 2009	10
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	11
2.1 Kliiniset teho- ja turvallisuustutkimukset	11
2.1.1 Aiemmat systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit	11
2.1.2 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet	12
2.1.3 Menetelmät	12
2.1.4 Tulokset	14
2.2 Kustannusvaikuttavuustutkimukset	17
2.2.1 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet	17
2.2.2 Menetelmät	17
2.2.3 Tulokset	18
3. KUSTANNUSVAIKUTTAVUUSANALYYSI	24
3.1 Tutkimuskysymys	24
3.2 Aineisto ja menetelmät	24
3.2.1 Taloudellisen arvioinnin menetelmä	24
3.2.2 Vaikuttavuus	24
3.2.3 Kustannukset	25
3.2.4 Mallin kuvaus	27
3.2.4.1 Analyysissä käytetty ajanjakso ja diskonttokorko	27
3.2.4.2 Näkökulma	27
3.2.5 Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisimmät oletukset	27
3.2.6 Tilastomenetelmät	28
3.2.6.1 Herkkyysanalyysit	28
3.3 Tulokset	28
3.3.1 Perusanalyysin tulokset	28
3.3.2 Yksisuuntaiset herkkyysanalyysit	29
3.4 Pohdinta	31
3.5 Johtopäätökset	31
LÄHTEET	32
KIRJOITTAJIEN SIDONNAISUUDET	33
LIITTEET	34

TIIVISTELMÄ

Martikainen J, Asseburg C, Peura P, Oksanen T, Turunen J, Purmonen T, Kiviniemi V.
Triptaanien kustannusvaikuttavuus akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2011. 45 s. ISBN 978-952-5624-15-1 (pdf).

Tausta

Migreeni on aivorungon tumakkeista alkava kohtauksellinen sairaus, jota sairastaa jossain elämänvaiheessa arviolta 21 % naisista ja 7 % miehistä. Migreenikohtaus rajoittaa merkittävästi työ- ja toimintakykyä sekä heikentää elämänlaatua. Migreenin ja muiden päänsärkyjen aiheuttamien vuotuisten kokonaiskustannusten on arvioitu olevan Suomessa lähes 280 miljoonaa euroa (vuoden 2004 rahassa). Vaikeiden ja invalidisoivien migreenikohtauksen hoidoksi suositellaan nykyisin triptaanilääkkeitä. Triptaanit ovat serotoniinin 5-HT_{1B/1D} -reseptorin agonisteja, jotka supistavat migreenikohtauksessa laajentuneita aivoverisuonia.

Tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli arvioida Suomessa yleisimmin käytössä olevien triptaanivalmisteiden kustannusvaikuttavuutta akuutin migreenikohtauksen hoidossa aikuisilla (18–65-vuotiailla) migreenipotilailla.

Menetelmät

Triptaanivalmisteiden odotetut kustannukset ja vaikuttavuus akuutin migreenikohtauksen hoidossa arvioitiin systemaattisen kirjallisuuskatsauksen pohjalta rakennettuna päätösanalyttisen mallin avulla. Kustannusten osalta otettiin huomioon lääkekustannukset ja migreenistä johtuva työajanmenetykset. Vaikuttavuuden mittarina käytettiin onnistuneesti hoidetun migreenikohtauksen todennäköisyyttä, joka perusanalyysissä määriteltiin triptaanihoidon avulla saavutetuksi jatkuvaksi, vähintään 24 tuntia kestä-

väksi, säryttömyydeksi ilman haittatapahtumia (S24EH). Hoitovaihtoehtojen välille laskettiin inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) määriteltynä euroa per onnistuneesti hoidettu migreenikohtaus (€/S24EH). Analyysissä käytettyihin muuttujiin liittyvää epävarmuutta arvioitiin sekä probabilistisen että yksisuuntaisten herkkyysanalyysien avulla.

Tulokset

Perusanalyysissä sumatriptaani 100 mg ja eletriptaani 40 mg dominoivat kaikkia muita triptaaneeja. Perusanalyysissä sumatriptaani 100 mg:n ja eletriptaani 40 mg:n välinen ICER oli 43,65 € per onnistuneesti hoidettu migreenikohtaus. Probabilistisen herkkyysanalyysin tulosten perusteella voidaan havaita, että yhteiskunnan maksuhalukkuuden (€/S24EH) ollessa välillä 0 €–44 €, on sumatriptaani 100 mg:lla suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto. Yhteiskunnan maksuhalukkuuden ylittäessä 44 €/S24EH on puolestaan eletriptaanilla suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin triptaani akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Päivitettyyn tutkimustietoon pohjautuvien kustannusvaikuttavuustulosten perusteella on epätodennäköistä, että muut triptaanit olisivat kustannusvaikuttavia millään maksuhalukkuuden tasolla.

Johtopäätökset

Triptaanien kliiniset tehoerot ovat pieniä. Tämän kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella tulisi geneerisen sumatriptaanin olla ensisijainen hoitovaihtoehto potilaalle, jolle triptaanilääkitys määrätään ensimmäisen kerran. Ellei sumatriptaani sovi potilaalle, on tällöin kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta optimaalisinta kokeilla kohtauksen hoidossa eletriptaani 40 mg. Tulevaisuudessa esimerkiksi viitehintajärjestelmän aiheuttama hintakilpailu ja lääkevalmisteiden patenttisuojien umpeutuminen voivat kuitenkin aiheuttaa muutoksia edellä esitettyihin arviointituloksiin ja niiden perusteella tehtäviin johtopäätöksiin.

RESUMÉ

Martikainen J, Asseburg C, Peura P, Oksanen T, Turunen J, Purmonen T, Kiviniemi V. Kostnadseffektiviteten hos triptaner vid behandling av akut migränanfall. Säkerhets- och utvecklingcentret för läkemedelsområdet Fimea. Fimea utvecklar, utvärderar och informerar -publikationsserie 1/2011. 45 s. ISBN 978-952-5624-15-1 (pdf).

Bakgrund

Migrän är en anfallsvis förekommande sjukdom som har sitt ursprung i hjärnstammens kärnor och drabbar uppskattningsvis 21 % av kvinnor och 7 % av män i något skede av livet. Migränanfall begränsar starkt arbets- och funktionsförmågan och försämrar livskvaliteten. De årliga totala kostnaderna för migrän och andra typer av huvudverk uppskattas i Finland vara närmare 280 miljoner euro (enligt penningvärdet år 2004). Som behandling mot svåra och invalidiserande migränanfall rekommenderas i dag triptanläkemedel. Triptanerna är serotonin 5-HT_{1B/1D}-receptoragonister som drar ihop hjärnans blodkärl som utvidgats under migränanfallet.

Mål

Målet med studien var att utvärdera kostnadseffektiviteten hos de vanligaste triptanpreparaten i Finland vid behandling av akut migränanfall bland vuxna (18–65 år) migränpatienter.

Metoder

De förväntade kostnaderna för triptanpreparat och effekten vid behandling av akut migränanfall utvärderades utgående från en beslutsträdsmodell som utarbetats på grundval av en systematisk litteraturoversikt. Av kostnaderna beaktades läkemedelskostnader och förlorad arbetstid till följd av migrän. Som instrument för effekten användes sannolikheten av ett migränanfall med lyckad behandlingsutgång som i grundanalysen definierats som en kontinuerlig, minst 24 timmar lång smärtfrihet utan biverkningar (SNAE, sustained pain free, no adverse

events), som åstadkommits genom behandling med triptan. För behandlingsalternativen uträknades den inkrementella kostnadseffektkvoten (ICER) i euro per migränanfall med lyckad behandlingsutgång (€/SNAE). Osäkerheten i samband med de variabler som användes vid analysen utvärderades med hjälp av både probabilistiska och enkelriktade känslighetsanalyser.

Resultat

I grundanalysen visades att sumatriptan 100 mg och eletriptan 40 mg har bättre hälsoekonomiska egenskaper än andra triptaner. I grundanalysen var ICER mellan sumatriptan 100 mg och eletriptan 40 mg 43,65 € per migränanfall med lyckad behandlingsutgång. Resultaten av den probabilistiska känslighetsanalysen visar, att när samhällets betalningsbenägenhet (€/SNAE) ligger mellan 0 € och 44 € har sumatriptan 100 mg den största sannolikheten att vara det mest kostnadseffektiva alternativet. När samhällets betalningsbenägenhet överskrider 44 €/SNAE har däremot eletriptan den största sannolikheten för att vara det mest kostnadseffektiva triptanpreparatet vid behandling av akut migränanfall. Utgående från resultaten av kostnadseffektiviteten som grundar sig på uppdaterad forskningsdata är det osannolikt, att andra triptaner skulle vara kostnadseffektiva på någon som helst nivå av betalningsbenägenhet.

Slutledningar

De kliniska skillnaderna i effekten av triptaner är små. På grundval av denna kostnadseffektivitetsanalys bör generisk sumatriptan vara det primära behandlingsalternativet för patienter vid första förskrivningen av triptanpreparat. Om sumatriptan inte är lämpligt för patienten är det mest optimala alternativet ur kostnadseffektivitetssynvinkel att pröva eletriptan 40 mg vid behandling av migränattack. I framtiden kan de ovan presenterade utvärderingsresultaten och slutledningarna av dem påverkas till exempel av den priskonkurrens som referensprissystemet kommer att orsaka samt till följd av att patentskyddet för läkemedelspreparat löper ut.

ABSTRACT

Martikainen J, Asseburg C, Peura P, Oksanen T, Turunen J, Purmonen T, Kiviniemi V.
Cost-effectiveness of oral triptans in the management of acute migraine in Finland. Finnish Medicines Agency Fimea. Fimea develops, assesses and informs -serial publication 1/2011. 45 pp. ISBN 978-952-5624-15-1 (pdf).

Background

Migraine is a debilitating episodic neurological disorder that adversely affects quality of life and ability to function. Approximately 21 % of women and 7 % of men experience migraine at some point in their lives. The annual cost of migraine and other headaches is estimated at approximately €280 million (2004 estimate) in Finland. Triptans are recommended as first-line treatment of severe and debilitating migraine. Triptans are serotonin 5-HT_{1B/1D} receptor agonists that relieve migraine by constricting cranial blood vessels.

Aim

This study assessed the cost-effectiveness of oral triptans most commonly prescribed in Finland for the treatment of acute migraine in adult patients (aged 18–65 years).

Methods

The expected costs and effectiveness of triptans were estimated on the basis of a systematic literature review using a decision-tree model. In the cost analysis, both treatment costs and productivity losses resulting from migraine were included. The probability of treatment success, defined in the base case analysis as a minimum

period of 24 hours sustained pain free with no adverse events (SNAE). Cost effectiveness was expressed as the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of total cost per successful treatment (€/SNAE). Uncertainty was addressed using probabilistic and one-way sensitivity analyses.

Results

In the base case, all triptans except sumatriptan 100 mg and eletriptan 40 mg were dominated. In the base case, the incremental cost-effectiveness of eletriptan 40 mg g was €43.65/SNAE compared with sumatriptan 100 mg. Based on the probabilistic sensitivity analysis, sumatriptan had the highest probability of being cost-effective when societal willingness to pay (SWTP) was assumed to be less than €44. At higher SWTP thresholds, eletriptan had the highest probability of being the most cost-effective triptan in the treatment of acute migraine. On the basis of up-to-date cost-effectiveness data, the probability that the other triptans would be cost-effective at any SWTP level was low.

Conclusions

Differences in the therapeutic efficacy of triptans are minor. Based on this cost-effectiveness analysis, generic sumatriptan should be the treatment of choice for patients prescribed triptans for the first time. If sumatriptan is unsuitable, from the cost-effectiveness point of view the most optimal choice is then eletriptan 40 mg. In the future, price competition, e.g. due to the Finnish reference price system for medicines, or the expiry of patent protection may modify the results of this cost-effectiveness analysis and the conclusions based thereon.

MÄÄRITELMÄT

Vaste 2 h (V2)	Osuus potilaista, joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky helpottuu säryttömäksi tai lieväksi päänsäryksi 2 h kuluessa lääkkeen otosta.
Särytön 2 h (S2)	Osuus potilaista, joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky muuttuu säryttömäksi 2 h kuluessa lääkkeen otosta.
Uusiutuminen (Uus)	Osuus potilaista, joilla vaste 2 h kuluttua lääkkeen otosta (V2), mutta joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky uusiutuu seuraavan 22 h kuluessa.
Jatkuva vaste (V24)	Osuus potilaista, joilla vaste 2 h kuluttua lääkkeen otosta (V2). Lisäksi vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 h kuluessa, eikä migreenikohtauksen hoitamiseen käytetä lisälääkitystä (kipulääke, triptaani tms.).
Jatkuva säryttömyys (S24)	Osuus potilaista, jotka ovat säryttömiä 2 h kuluttua lääkkeen otosta. Lisäksi vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 h kuluessa, eikä migreenikohtauksen hoitamiseen käytetä tulehduskipulääkettä, toista triptaani-annosta tai muuta lisälääkitystä.
Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia (S24EH)	Osuus potilaista, jotka ovat säryttömiä 2 h kuluttua lääkkeen otosta. Vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 h kuluessa. Lisäksi potilaat eivät koe lääkitykseen liittyviä haittatapahtumia.

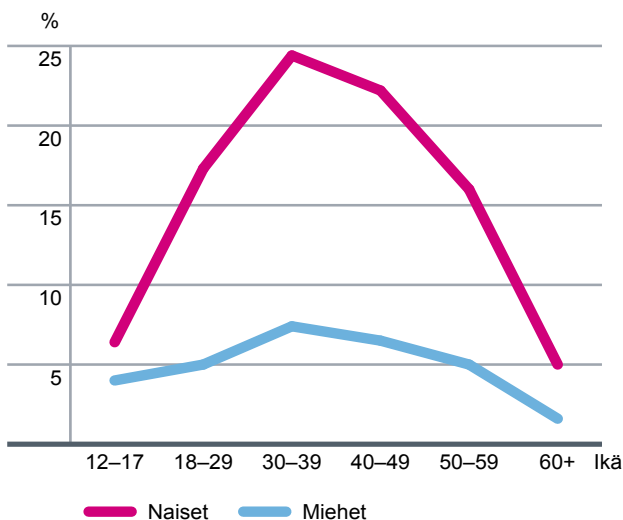
1. MIGREENI JA SEN HOITO

Migreeni on aivorungon tumakkeista alkava, periytyvä, kohtauksellinen sairaus (Färkkilä 2009). Migreeni voi alkaa joko suoraan päänsärjällä tai aura- eli esioireilla, joihin kuuluvat muun muassa erilaiset sahalaitaiset näköhäiriöt ja näkökentän puutokset. Auravaiheen loppupuolella alkaa kohtalainen tai kova päänsärky, jota voi seurata pahoinvointi ja oksentaminen. Migreeniaura voi esiintyä myös ilman päänsärkyvaihetta.

1.1 Migreenin yleisyys

Tämänhetkinen tietämys migreenin epidemiologiasta on koottu tuoreeseen katsausartikkeliin (Bigal ja Lipton 2009). Katsauksen mukaan migreenin ilmaantuvuutta on tutkittu vain vähän. On esitetty, että naisilla aurallinen migreeni ilmaantuisi ensimmäisen kerran tyypillisesti 12–13-vuotiaana (14,1 uutta tapausta tuhatta henkilövuotta (hv) kohti). Auraton migreeni taas alkaa naisilla yleisimmin 14–17-vuotiaana (18,9 uutta tapausta / 1000 hv). Miehillä aurallinen migreeni alkaa useimmiten jo noin viiden vuoden iässä (6,6 uutta tapausta / 1000 hv) ja auraton migreeni 10–11-vuotiaana (10,0 uutta tapausta / 1000 hv). Migreeniä sairastaa jossain elämänvaiheessa arviolta 21 % naisista ja 7 % miehistä.

Migreenin vallitsevuus vaihtelee ikä- ja sukupuoliryhmittäin. Arviot migreenin vallitsevuudesta eroavat hyvin paljon eri tutkimusten välillä (Bigal ja Lipton 2009). Viimeaikaisista edustavista tutkimuksista Liptonin tutkimusryhmän (2007) postikyselyyn osallistui 162 576 iältään vähintään 12-vuotiaasta henkilöä. Tulosten mukaan miehistä 5,6 % ja naisista 17,1 % oli kärsinyt migreenistä edellisen vuoden aikana. Yleisintä migreeni oli 30–39-vuotiaiden ikäryhmässä eli parhaassa työssä olevilla henkilöillä. **Kuvassa 1** on esitetty migreenin yhden vuoden vallitsevuus iän ja sukupuolen mukaan (Lipton ym. 2007).



Kuva 1. Migreenin yhden vuoden ikäryhmittäinen periodi-prevalenssi sukupuolittain, vakioituna ihonvärin, asuinalueen ja tulojen mukaan (Lipton ym. 2007).

Bigal ja kumppanit (2006) tekivät tietokoneavusteisen puhelinhaastattelun satunnaisesti arvottuihin numeroihin kolmen yhdysvaltalaisen suurkaupungin alueella. Tutkimukseen osallistui 145 335 iältään 18–99-vuotiaasta henkilöä. Heistä 15 prosentilla oli oirehaastattelun perusteella diagnosoitavissa migreeni. Myös tämän tutkimuksen mukaan migreenin vallitsevuus oli suurin 30–39-vuotiailla, jonka jälkeen vallitsevuus aleni iän myötä. Ensimmäisen migreenikohtauksen ilmaantumisesta noin 10–17 vuoden iässä on pitkä aika väestötason vallitsevuuden huippuun noin 40 ikävuoden kohdalla. Tämä viittaa siihen, että migreeni on hyvin pitkäkestoinen sairaus (Bigal ja Lipton 2009).

Kumppanien yhdysvaltalaisutkimuksen tuloksia ei voida suoraan yleistää Suomeen maiden erilaisten väestörakenteiden vuoksi. Esimerkiksi Liptonin ym. (2007) tutkimuksessa mustaihoisella väestöllä esiintyi vähemmän migreeniä kuin valkoisilla. Jensenin ja Stovnerin (2008) katsauksen mukaan migreenin vallitsevuus on Euroopassa suurempi kuin Afrikassa. Toisen melko uuden päänsärlyn epidemiologiaan keskittyneen katsauksen mukaan migreenin yhden vuoden vallitsevuus olisi Euroopassa 14 % (Stovner ym. 2006). Suomessa migreenin epidemiologiaa ei ole selvitetty laajoilla edustavilla väestötöyksillä. Erilaisiin vaiikoituneisiin otoksiin pohjautuvat tutkimukset ovat lähes kolmenkymmenen vuoden takaisia (esim. Nikiforow 1981). Vuonna 1993 julkaistussa Honkasalon ja kumppaneiden tutkimusraportissa käytettiin jo vuonna 1981 kerättyä aineistoa. Terveys 2000 -tutkimuksen raporteissa on ilmoitettu migreeniin liittyviä tuloksia vain 18–29-vuotiaista tutkimukseen osallistuneista (Koskinen ym. 2005). Terveys 2000 -tutkimuksen kotihaastatteluisissa kysyttiin ainakin, onko lääkäri todennut haastateltavalla "vaikean päänsärlyn" (Heistaro 2005). Kyseisessä Heistaroin menetelmäraportissa tai tutkimuksen perusraportissa (Aromaa ja Koskinen 2002) ei mainita migreeniä lainkaan. Myöhemmin samasta Terveys 2000 -aineistosta raportoitiin kuitenkin migreenin vallitsevuudeksi 7,6 % (Saarni ym. 2006). Näiden suomalaistutkimusten tuloksia ei voi yleistää migreenin osalta koko nykyiseen suomalaiseen aikuisväestöön.

Rantala ym. (2007) raportoivat suomalaisen Health and Social Support (HeSSup) -tutkimuksen tulokset migreenin osalta. Tiedot oli kerätty 21 101 iältään 20–54-vuotiaalta suomalaiselta. Naisista 25,2 % ja miehistä 11,0 % ilmoitti lääkärin joskus todenneen heillä migreenin. Tutkimuksesta puuttuivat kuitenkin ikäryhmät 25–29, 35–39 ja 45–49 vuotta. Lisäksi vastausprosentti oli vain 40 %, joten tuloksia ei voi pitää luotettavina. Yksi syy vähäiseen kotimaiseen tutkimustietoon on, että useimmissa suomalaisissa tutkimusaineistoissa ei ole eroteltu migreeniä muista päänsärkytyypeistä. Voitaneen kuitenkin olettaa,

että migreenin vallitsevuus pääasiassa valkoihoisen väestön asuttamassa Suomessa on vähintään **kuvassa 1** esitetyllä tasolla.

1.2 Migreenin seuraukset

Migreenikohtaus rajoittaa merkittävästi työ- ja toimintakykyä sekä heikentää elämänlaatua (Stovner ym. 2008). Mitä useammin kohtauksia ilmaantuu ja mitä voimakkaampi kipu on sitä enemmän migreeni rajoittaa elämää (Martikainen ym. 2003). Migreeni aiheuttaa inhimillisen kärsimyksen lisäksi suuria taloudellisia menetyksiä (Andlin-Sobocki ym. 2005). Migreenin ja muiden päänsärkyjen aiheuttamiksi vuotuisiksi kustannuksiksi Suomessa on arvioitu 276 miljoonaa ostovoimavakioitua vuoden 2004 euroa (Sillanpää ym. 2008). Tämä luku koostuu terveydenhuollon kustannuksista (14 miljoonaa) ja epäsuorista kustannuksista (262 miljoonaa). Epäsuorilla kustannuksilla tarkoitettiin tässä tutkimuksessa työstä poissaoloja ja niistä johtuvia tuotannonmenetyksiä.

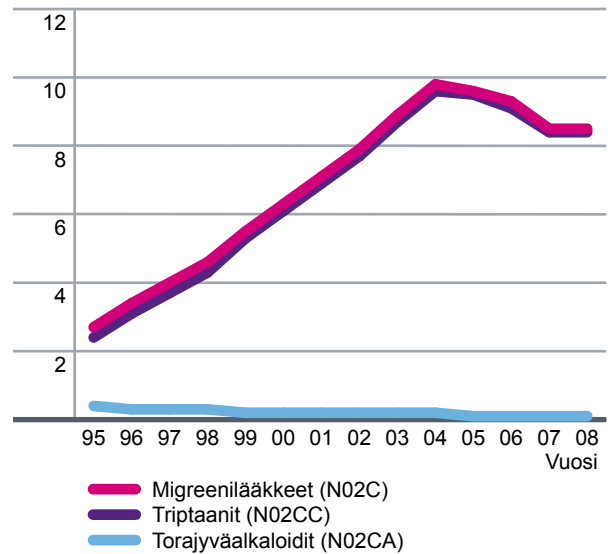
1.3 Migreenin hoito

Migreenin Käypä hoito -suosituksen (2008) mukaan lievän migreenikohtauksen hoidoksi sopivat tulehduskivulääkkeet joko yksinään tai pahoinvointilääkkeen kanssa. Vaikeissa ja invalidisoivissa migreenikohtauksissa hoito suositellaan aloitettavaksi suoraan triptaanilla. Triptaanit ovat serotoniinin 5-HT_{1B/1D}-reseptorin agonisteja, jotka supistavat migreenikohtauksessa laajentuneita aivoverisuonia. Suomen markkinoilla oli vuoden 2010 lopulla seitsemän eri triptaania. Eri triptaanivalmisteiden välisiä eroja pidetään pieninä, mutta laajan meta-analyysin mukaan erot voivat olla yksittäisen potilaan kohdalla kliinisesti merkittäviä (Ferrari ym. 2002). Käypä hoito -suositus (2008) kehottaakin kokeilemaan eri triptaania, ellei jokin triptaanivamiste sovi potilaalle.

1.4 Migreenilääkkeiden kulutus Suomessa

ATC-luokituksen mukaisista migreenilääkkeistä (N02C) eniten käytettyjä ovat triptaanit (N02CC). Torajväalkaloideilla (N02CA) on oma käyttäjäryhmänsä, mutta niiden taloudellinen merkitys migreenin hoidossa on erittäin pieni (**kuva 2**).

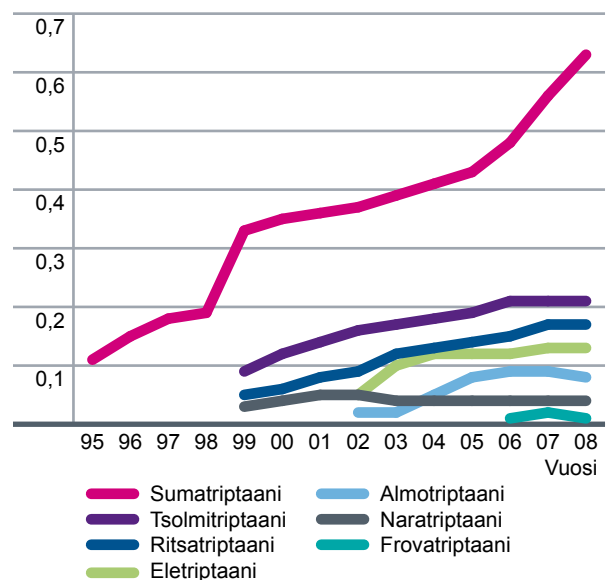
Tukkumyynti (M €)



Kuva 2. Migreenilääkkeiden tukkumyynti (M €) vuosina 1995–2008 (Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos 2008).

Triptaanien kulutus mitattuna määriteltyinä vuorokausianoksina (DDD) on lisääntynyt tasaisesti vuosittain niiden markkinoille tulosta lähtien (**kuva 3**). Sumatriptaani on terapiaryhmän käytetyin lääkeaine.

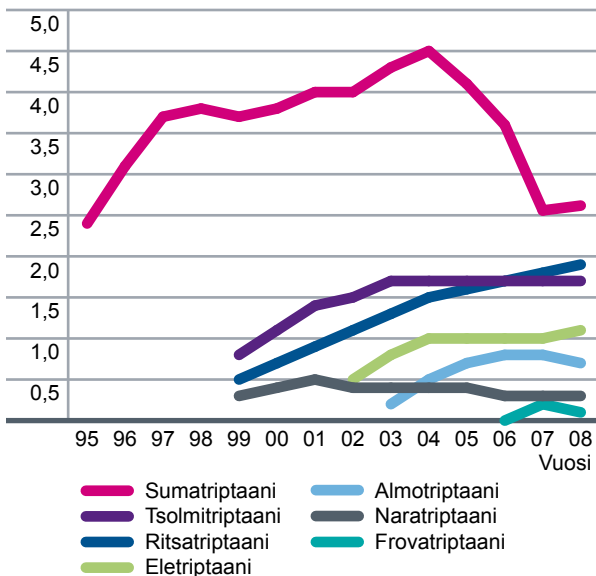
DDD/1000as/vrk



Kuva 3. Triptaanien kulutus (DDD/1000as/vrk) vuosina 1995–2008 (Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos 2008).

Migreeni­lääkkeiden euromääräinen kokonaistuk­kumyynti on kääntynyt laskuun geneerisen substituution eli lää­kevaihdon seurauksena vuonna 2004. Triptaaneista ainoastaan sumatriptaanin patenttisuoja on tällä hetkellä umpeutunut. Edullisemmat rinnakkais­lääkkeet ovat vä­hentäneet alkuperäis­valmisteen markkinaosuutta, pienentäen samalla sumatriptaanin tuk­kumyyntin kokonaisu­voaa (kuva 4).

Tuk­kumyynti (M €)



Kuva 4. Triptaanien tuk­kumyynti (milj. € käyvin hinnoin) vuosina 1995–2008 (Lääkelaitos ja Kansaneläkelaitos 2008).

1.5 Suomalaiset triptaanien käyttäjät ja heidän triptaani-ostonsa vuonna 2009

Kelan reseptitietokantaan tallentuu tiedot kaikista lää­keostoista, joista myönnetään sairausvakuutus­korvaus. Koska suurin osa triptaanivalmisteista kuuluu sairaus­vakuutus­korvauksen piiriin, pyysimme Kelalta tiedot triptaanien ostajista kuvaillaksemme suomalaisia triptaanin käyttäjiä. Vuonna 2009 (1.1.–31.12.2009) yhteensä 66 423 eri henkilöä sai ainakin kerran Kela-korvausta tabletti­muotoisesta triptaanivalmisteesta. He ostivat vuoden 2009 aikana yhteensä 220 766 kertaa triptaaneja Kelan korvaamana. Keskimäärin he siis ostivat triptaaneita noin 3,3 kertaa vuoden aikana. Triptaaneista vuonna 2009 korvausta saaneista henkilöistä 18,3 % oli miehiä ja 81,7 % naisia. Heidän keski-ikänsä (SD) oli 40,9 (13,5) vuotta. Tableteissa mitattuna korvauksia saaneiden henkilöiden ostot tarkoittavat 1 707 518 triptaanitablettia vuodessa eli keskimäärin noin 26 tablettia henkeä kohti. Suurin osa korvatuista tableteista oli sumatriptaania (44,2 %), ritsatriptaania (17,4 %), eletriptaania (12,1 %) ja tsolmitriptaania (12,0 %). Taulukossa 1 on esitetty erilaisia määriä triptaanitabletteja ostaneiden henkilöiden lukumäärät vuonna 2009 sekä yhtä tai useampaa eri triptaania (eri lääkeainetta) ostaneiden määrät. Suurin osa korvausta saaneista osti alle 30 tablettia vuodessa ja lähes 90 % heistä osti vain yhtä tiettyä lääkeainetta koko vuoden aikana.

taanitabletteja ostaneiden henkilöiden lukumäärät vuonna 2009 sekä yhtä tai useampaa eri triptaania (eri lääkeainetta) ostaneiden määrät. Suurin osa korvausta saaneista osti alle 30 tablettia vuodessa ja lähes 90 % heistä osti vain yhtä tiettyä lääkeainetta koko vuoden aikana.

Taulukko 1. Vuonna 2009 triptaanitableteista korvausta saaneiden henkilöiden (n = 66 423) ostojen jakautuminen tablettimäärien ja eri lääkeaineiden mukaan.

Ostettuja tabletteja vuodessa	N	(%)
3 tai alle	10 672	(16,1 %)
4–6	16 801	(25,3 %)
7–12	9 895	(14,9 %)
13–30	13 047	(19,6 %)
31–60	8 809	(13,3 %)
61–120	5 235	(7,9 %)
yli 120	1 964	(3,0 %)
Ostettujen eri triptaanien lukumäärä vuodessa	N	(%)
1	59 201	(89,1 %)
2	6 275	(9,5 %)
3	829	(1,3 %)
4 tai enemmän	118	(0,1 %)

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Kliiniset teho- ja turvallisuustutkimukset

2.1.1 Aiemmat systemaattiset katsaukset ja meta-analyysit

Triptaanien tehotietoja käsitteleviä meta-analyyssejä ovat julkaisseet muun muassa Belsey (2002), Oldman ym. (2002), Gawel ym. (2001) ja Ferrari ym. (2001, 2002). Ruotsalaisessa triptaanien tehoa ja kustannusvaikutavuutta käsittelevässä arviointiraportissa (Hedberg ja Ramsberg 2005) meta-analyysien laatu arvioitiin SBU:n (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care) kriteerien mukaisesti. Näiden perusteella Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysi oli laadukkaita. Lisäksi Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysi on myös yleisimmin käytetty tehotiedon lähde aikaisemmin julkaistuissa triptaanien kustannusvaikutavuutta käsittelevissä tutkimuksissa (ks. kappale 2.2.3).

Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä yhdistettiin 53 satunnaistetusta kliinisestä tutkimuksesta saadut triptaanien tehotiedot. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt sisäännottokriteerit on raportoitu liitteessä 1. Meta-analyysissä triptaanien tehon ja turvallisuuden määrittämiseen käytettiin seuraavia vastemuuttujia: vaste 2 h (response rate at 2 h), särytön 2 h (pain-free rate at 2 h), uusiutuminen (headache recurrence rate), jatkuva säryttömyys (sustained-pain free rate) ja haittapahtumien ilmaantuminen (adverse events). Lisäksi meta-analyysissä käytettiin kolmea erilaista menetelmää vastemuuttujan vaikutuksen suuruuden laskemisessa:

Menetelmä 1: Triptaanien teho laskettiin vähentämällä lumeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuus lääkeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuudesta (Esimerkiksi sumatriptaani 100 mg – lume). Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä tästä vastemuuttujasta käytettiin termiä *placebo subtracted outcome*.

Menetelmä 2: Määritettiin osuus tutkimusväestöstä, jotka saivat hoitovasteen lääkkeellä (esimerkiksi sumatriptaani 100 mg). Lumevaikutusta ei tässä menetelmässä huomioitu. Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä tästä vastemuuttujasta käytetään termiä *absolute outcome*.

Menetelmä 3: Suoraan parittaiseen vertailuun perustavassa lähestymistavassa huomioitiin ainoastaan niissä tutkimuksissa raportoidut suhteelliset tehotiedot, jossa toista triptaanin verrattiin joko sumatriptaani 100 mg:aan tai sumatriptaani 50 mg:aan (esimerkiksi ritsatriptaani 10 mg – sumatriptaani 100 mg). Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä näistä tutkimuksista käytettiin termiä *direct comparator trials*.

Meta-analyysit toteutettiin poimimalla vastemuuttujaa koskevat tiedot yksittäisistä tutkimuksista. Tämän jälkeen yksittäisten tutkimusten tiedot yhdistettiin käyttämällä satunnaisvaikutusten mallia meta-analyysissä. Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysin tulokset (*placebo subtracted outcomes*) on raportoitu taulukossa 2.

Taulukko 2. Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä raportoidut triptaanien tehotiedot.

	Vaste 2 h ¹		Särytön 2 h ¹		Uusiutuminen ²		Jatkuva säryttömyys ²		Haittapahtuma ¹	
	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)	%	(95 % CI)
Almotriptaani 12,5 mg	25,0	(14,1; 35,9)	21,0	(13,3; 28,7)	26,2	(22,1; 30,3)	25,9	(22,7; 29,1)	1,8	(-2,7; 6,2)
Eletriptaani 40 mg	35,2	(29,8; 40,7)	22,5	(18,1; 26,8)	21,4	(18,8; 24,0)	20,9	(19,1; 22,7)	7,3	(2,7; 11,8)
Frovatriptaani 2,5 mg	16,6	(13,1; 20,1)	–	–	–	–	–	–	–	–
Naratriptaani 2,5 mg	22,2	(16,9; 27,5)	14,1	(10,7; 17,5)	21,4	(13,4; 29,3)	15,9	(13,4; 18,5)	2,4	(-2,2; 7,0)
Ritsatriptaani 5 mg	27,6	(23,0; 32,2)	22,0	(19,5; 24,5)	39,3	(36,5; 42,2)	18,9	(17,0; 27,3)	7,9	(4,7; 11,1)
Ritsatriptaani 10 mg	34,6	(29,6; 39,6)	30,4	(27,5; 33,2)	36,9	(34,8; 39,1)	25,3	(23,7; 26,9)	13,5	(10,6; 16,3)
Sumatriptaani 50 mg	30,9	(23,9; 37,9)	18,0	(11,7; 24,3)	27,8	(24,7; 30,9)	19,8	(17,8; 21,8)	7,8	(2,6; 13,1)
Sumatriptaani 100 mg	29,1	(25,7; 33,7)	19,5	(17,3; 21,8)	29,9	(26,9; 32,9)	20,0	(18,2; 21,3)	13,2	(8,6; 17,8)
Tsolmitriptaani 2,5 mg	30,9	(26,1; 35,8)	20,4	(15,6; 25,1)	30,3	(26,2; 34,4)	19,0	(16,1; 21,8)	15,9	(9,6; 22,1)
Tsolmitriptaani 5 mg	33,8	(23,4; 44,2)	25,2	(16,9; 33,5)	34,2	(25,6; 42,8)	21,9	(19,3; 24,6)	24,5	(15,5; 33,5)

¹ Triptaanien teho laskettiin vähentämällä lumeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuus lääkeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuudesta. Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä tästä vastemuuttujasta käytettiin termiä *placebo subtracted outcome* tai *therapeutic gain* (TG)

² Osuus tutkimusväestöstä, jotka saavat hoitovasteen lääkkeellä (esimerkiksi sumatriptaani 100 mg). Lumevaikutusta ei tässä menetelmässä huomioida. Ferrarin ym. (2001, 2002) meta-analyysissä tästä vastemuuttujasta käytetään termiä *absolute outcome*.

2.1.2 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli määrittää Suomen markkinoilla olevien triptaanien (almotriptaani, frovatriptaani, eletriptaani, naratriptaani, sumatriptaani, ritsatriptaani ja tsolmitriptaani) teho akuutin migreenikohtauksen hoidossa aikuisilla (18–65-vuotiailla) migreenipotilailla. Kirjallisuuskatsaus toteutettiin päivittämällä aiemmin julkaistu Ferrarin ja kumppaneiden (2002) kirjallisuuskatsaus.

2.1.3 Menetelmät

Katsauksessa käytettyä protokollaa ei ole rekisteröity tai julkaistu ennen katsauksen toteuttamista.

Kelpoisuuskaiteerit

Kirjallisuuskatsauksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit on raportoitu taulukossa 3. Tutkimusten mukaanotto- ja poissulkukriteereissä noudatettiin Ferrarin ja kumppaneiden (2002) käyttämiä kriteerejä (liite 1). Tosin Ferrarin ja kumppaneiden (2002) kirjallisuuskatsauksesta poiketen tähän kirjallisuuskatsaukseen otettiin mukaan ainoastaan julkaistut tutkimukset ja lisäksi lääkkeenottoajankohtaa ei käytetty poissulkukriteerinä. Kirjallisuuskatsauksen ulko-

puolelle jätettiin myös tutkimukset, joiden tutkimusväestö oli rajattu erityisehdoin (esimerkiksi tutkimukset, joihin valittiin mukaan vain potilaita, joille sumatriptaani ei ollut antanut aikaisemmin riittävää vastetta särkyyn). Edellä oleva poissulku tehtiin, koska tämän tutkimuksen tavoitteena oli vertailla triptaaneja toisensa poissulkevinä hoitovaihtoehtoina. Koska Ferrarin ja kumppaneiden (2002) kirjallisuuskatsaus kattoi kirjallisuuden vuoteen 2000 saakka, päivitettyssä kirjallisuuskatsauksessa huomioitiin ainoastaan vuoden 2000 jälkeen julkaistut artikkelit.

Kirjallisuushaku

Aiemmin julkaistua kirjallisuuskatsausta (Ferrari ym. 2002) täydentävä kirjallisuushaku tehtiin kesäkuussa 2010 käyttäen PubMed-, Cochrane- ja Scopus-tietokantoja. Eri tietokannoissa käytetyt hakustrategiat on raportoitu liitteessä 2. Kirjallisuushaussa ei käytetty kielirajoituksia.

Lisäksi Ferrarin ja kumppaneiden (2002) kirjallisuushaun tuloksia verrattiin aikaisemman kustannusvaikutavuustutkimuksen yhteydessä tehdyn kirjallisuushaun tuloksiin (Ramsberg ja Henriksson 2007, julkaisemattomat tulokset).

Taulukko 3. Kirjallisuuskatsauksessa käytetyt sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

		Sisäänottokriteerit	Poissulkukriteerit
P	Potilaat (Patients)	Ikä 18–65-vuotta	Ikä < 18 tai > 65 vuotta
		Migreenin diagnoosi perustuu IHS:n kriteereihin	Diagnoosi ei perustu IHS:n kriteereihin
		Käytetty neliportaista kipuasteikkoa (0 = kivuton, 1 = lievä kipu, 2 = kohtalainen kipu, 3 = kova kipu)	Käytetty muuta kipuasteikkoa
		Tutkimuksessa hoidettu kipu ollut kohtalainen (2) tai kova (3)	Hoidettu kipu ollut lievä (1)
			Potilaat, joiden migreenikohtauksen hoidossa tietty triptaani ei auta
I	Arvioitava hoito (Intervention)	Suun kautta otettava triptaani	Muu kuin suun kautta annettava triptaani
		Käytetty suositeltua annosta: Almotriptaani 12,5 mg Eletriptaani 40 mg Frovatriptaani 2,5 mg Naratriptaani 2,5 mg Ritsatriptaani 5 mg ja 10 mg Sumatriptaani 50 mg ja 100 mg Tsolmitriptaani 2,5 mg ja 5 mg	Käytetty poikkeavaa annosta
C	Vertailuhoito (Comparator)	Lume ja/tai toinen triptaani	Jokin muu kuin lume tai toinen triptaani
O	Tulos (Outcome)	Yksi tai useampi seuraavista tulosmuuttujista: Vaste 2 h Särytön 2 h Uusiutuminen Haittatapahtumien ilmaantuminen	Jokin muu tulosmuuttuja
S	Tutkimusasetelma (Study design)	Satunnaistettu, tuplasokkoutettu, kontrolloitu kliininen koe	Muut tutkimusasetelmat

IHS: International Headache Societyn

Artikkelien valinta

Artikkeleiden valinta aloitettiin käymällä läpi kaikki kirjallisuushaussa löydettyjen tutkimusten otsikot ja abstraktit kahden tutkijan toimesta (TO ja PP). Artikkelit, jotka abstraktin perusteella näyttivät täyttävän katsauksen sisäänottokriteerit tai joiden sisällöstä ei abstraktin perusteella ollut varmuutta, luettiin kokonaisuudessaan. Artikkelit lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin koko tekstin lukemisen perusteella. Tilanteissa, joissa kahden tutkijan näkemykset tutkimuksen mukaanotosta olivat eriävät, mukaanotosta päätettiin yhdessä kolmannen tutkijan kanssa (JM). Kaikki kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset otettiin mukaan myös meta-analyyysiin.

Tiedon kerääminen ja laadun arviointi

Kaksi itsenäistä tutkijaa (TO ja PP) keräsi perustiedot tutkimuspopulaatiosta (otoskoko, ikä, sukupuolijakauma), vertailuhoidoista (triptaanit ja lume) sekä triptaanien vaikuttavuudesta (vaste 2 h, särytön 2 h, uusiutuminen ja haittatapahtumien ilmaantuminen). Tietojen keräyksen yhtenäisyys tarkastettiin ristiintaulukoinnilla. Tilanteissa, jossa kerätyt tiedot poikkesivat toisistaan kolmas tutkija (JM tai CA) tarkisti tiedot alkuperäisarikkelista. Epäselvissä tilanteissa päätös kerättävästä tiedosta tehtiin koko ryhmän konsensuspäätöksensä. Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten laatua ei arvioitu eksplisiittisesti.

Verkostometa-analyysi

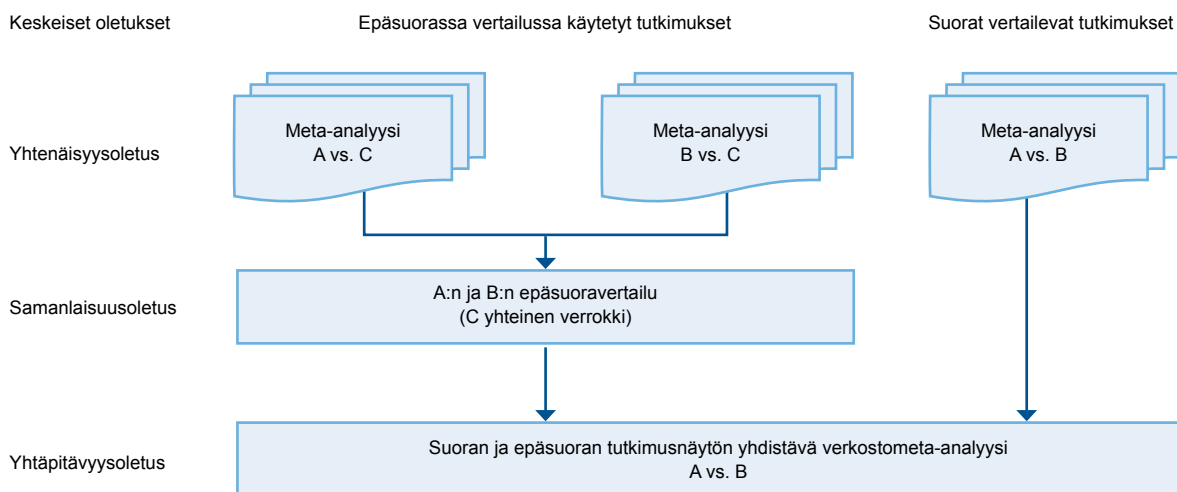
Toteutetun kirjallisuuskatsauksen yksittäisten tutkimusten tulosten yhdistämiseen käytettiin meta-analyysin menetelmiä. Menetelmällisenä haasteena tutkimusnäytön synteessissä oli perinteisten meta-analyysimenetelmien rajoittuneisuus ainoastaan suoriin parittaisiin vertailuihin. Tämä haaste on havaittavissa myös Ferrarin ja kumppaneiden (2002) meta-analyysissa. Ferrarin ym. (2002) käyttämä lähestymistapa parittaisten vertailujen mahdollistamiseksi eri hoitomuotojen välillä, voi jättää huomiotta sekoittuneisuuden (Sutton ym. 2008), josta johtuen lähestymistapa jättää muun muassa huomioimatta mahdolliset erot yksittäisten tutkimusten kohdepopulaatioiden taustariskeissä (esimerkiksi migreenikohtausten taustailmaantuvuudessa ja voimakkuudessa).

Toisin sanoen, perinteisessä meta-analyysissa on mahdollista yhdistää vain sellaisia tutkimuksia, joissa mielenkiinnon kohteina olevia hoitovaihtoehtoja on verrattu suoraan toisiinsa (Higgins ja Green 2009). Ellei suoraa parittaista vertailutietoa hoitomuotojen välillä ole käytettävissä, ei perinteisen meta-analyysin menetelmin ole mahdollista estimoida näiden valmistajien välistä suhteellista tehoa. Perinteisen meta-analyysiin rajoitteena on myös se, että sen avulla on mahdollista vertailla samanaikaisesti vain kahta eri hoitovaihtoehtoa, vaikka todellisuudessa usein olisi tarvetta vertailla kaikkia relevantteja hoitovaihtoehtoja toisiinsa samanaikaisesti. Esimerkiksi

tässä tutkimuksessa oli tarve vertailla samanaikaisesti seitsemää eri valmistetta tai lääkeainevahvuutta.

Yllä kuvattujen rajoitusten ratkaisemiseksi tutkimuksessa sovellettiin menetelmiä, jotka mahdollistavat useiden vaihtoehtoisten hoitovaihtoehtojen samanaikaisen vertailun ja tutkimusnäytön synteessin (Caldwell ym. 2005, Higgins ja Whitehead 1996, Lu ja Ades 2004, Sutton ym. 2008). Menetelmät hyödyntävät epäsuoran vertailun lähestymistapaa, jossa esimerkiksi kahta hoitovaihtoehtoa voidaan verrata toisiinsa kolmannen hoitovaihtoehdon kautta. Lähestymistavan edut korostuvat luonnollisesti tilanteissa, joissa suoraan vertailuun perustuvaa tutkimusnäyttöä hoitovaihtoehtoista ei ole saatavilla (Bucher ym. 1997, Glenney ym. 2005). Epäsuoravertailu kahden hoitovaihtoehdon välillä voidaan tehdä, jos molempia hoitoja on yksittäisissä tutkimuksissa verrattu yhteiseen vertailuhoitoon, kuten esimerkiksi lumelääkkeeseen. Koska toteutetun systemaattisen kirjallisuuskatsauksen ansiosta käytettävissä oli sekä suoraan että epäsuoraan vertailuun perustuvaa tutkimustietoa, päädyttiin tutkimuksessa käyttämään verkostometa-analyysia (Caldwell ym. 2005, Higgins ja Whitehead 1996, Lu ja Ades 2004, Sutton ym. 2008), joka mahdollisti suoran ja epäsuoran tutkimusnäytön samanaikaisen synteessin sekoittuneisuus huomioiden.

Verkostometa-analyysi toteutettiin soveltamalla Lun ja Adesin (2004) lähestymistapaa, joka on havainnollistettu graafisesti **kuvassa 5**. Ensimmäisessä vaiheessa tutkimusnäytön yhdistämisessä käytettiin perinteisen meta-analyysin menetelmiä. Käytettävissä olevan aineiston rajoitteista johtuen (toisin sanoen menetelmän vaatimukset aineistolle olivat suuremmat kuin mitä aineistoa oli käytettävissä) analyysit toteutettiin käyttämällä yksinkertaista kiinteiden vaikutusten (fixed effect) mallia. Kiinteiden vaikutusten malli olettaa mitattavan hoidon vasteen olevan ”kiinteä” mutta tuntematon, jolloin yksittäisten tutkimusten tuloksissa mahdollisesti havaittujen erojen oletetaan johtuvan ainoastaan otannasta aiheutuvasta satunnaisvaihtelusta. Toisessa vaiheessa toteutettiin epäsuorat vertailut käyttäen apuna olemassa olevia yhteistä vertailuhoitoa ja lopuksi suora ja epäsuora tutkimusnäyttö yhdistettiin analyysin estimaattien tarkkuuden lisäämiseksi. Verkostometa-analyysin käyttö nojaa kolmeen keskeiseen oletukseen, joiden tulee täytyä ennen menetelmän käyttöä. Ensimmäisessä vaiheessa oletuksena on tutkimusten riittävä yhtenäisyys eli, jotta tutkimusten tuloksia voidaan ylipäätään yhdistää, pitää niiden käsitellä samaa tarkoin rajattua aihetta. Toisessa vaiheessa keskeisenä oletuksena on tutkimusten riittävä samanlaisuus esimerkiksi tutkimusasetelmien ja seuranta-aikojen osalta. Kolmannessa vaiheessa keskeisenä oletuksena on suoran ja epäsuoran tutkimusnäytön riittävä yhtäpitävyys. Tutkimusnäytön yhtäpitävyydellä tarkoitetaan sitä, että analyysin estimaattien tulisi olla samankaltaisia riippumatta siitä, ovatko ne laskettu suoran tai epäsuoran vertailun perusteella. (Song ym. 2009).



Kuva 5. Vuokaavio verkostometa-analyysin toteuttamisesta suoran ja epäsuoran tutkimusnäytön yhdistämiseksi (mukaillen Song ym. 2009).

Verkostometa-analyysi toteutettiin kokonaisuudessaan OpenBugs 3.0.3 -ohjelmistolla. Verkostometa-analyysissä käytetty OpenBugs-ohjelmistokoodi on kuvattu yksityiskohtaisesti **liitteessä 3**. OpenBugs-ohjelmisto pohjautuu MCMC-simulointiin (Markov Chain Monte Carlo), joka mahdollistaa tilastollisessa mallissa olevien monimutkaisten riippuvuuksien ja parametrien estimoinnin simuloimalla haluttujen parametrien marginaalijakaumat ehdollisena mallin kaikkien parametrien posteriori yhteistodennäköisyysjakaumalle. Lopullisessa analyysissä posteriori yhteistodennäköisyysjakaumaa simulointiin 10 000 iteraatiokierrosta, jonka jälkeen mallin konvergoitumista tarkasteltiin eri tavoin. Simulointialgoritmin konvergoitumista ja alkuarvojen vaikutusta konvergenssiin tarkasteltiin konvergenssidiagnostiikan (muun muassa Gelman-Rubin-tulosten visuaalisen tarkastelun) avulla. Konvergenssidiagnostisten tarkastelujen perustella 5 000 ensimmäistä niin sanottua burn-in-iteraatiokierrosta jätettiin pois posteriorijakaumia approksimoitaessa. Loppuja 5 000 iteraatiokierrosta käytettiin lopullisia posteriorijakaumia ja niiden tunnuslukuja laskettaessa.

2.1.4 Tulokset

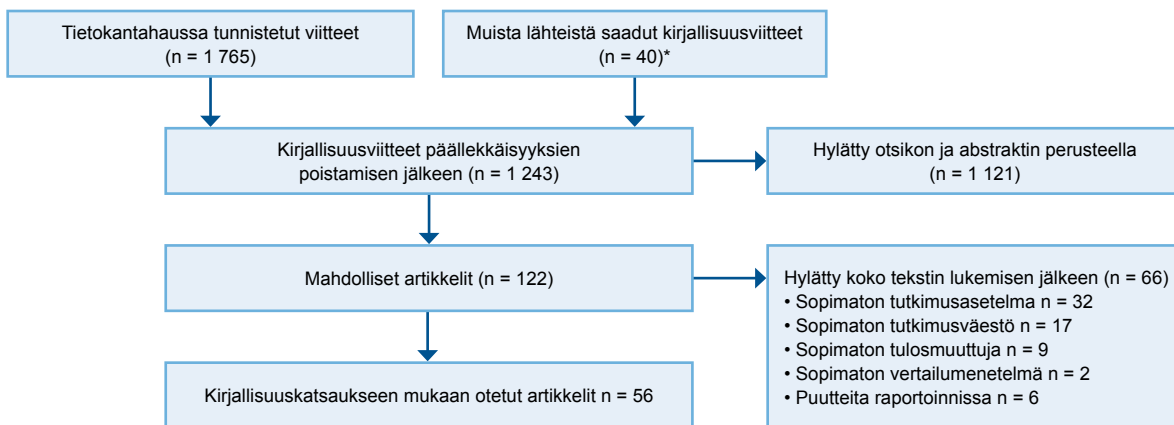
Kirjallisuuskatsauksen hyväksytyt tutkimukset

Ferrarin ja kumppaneiden (2001, 2002) kirjallisuuskatsaus kattaa kirjallisuuden vuoteen 2000 saakka ja siihen on otettu mukaan yhteensä 53 tutkimuksen tulokset (38 julkaistua artikkelia, joissa raportoidaan 41 tutkimuksen tulokset sekä 12 julkaisematonta tutkimusta). Päivitetyistä kirjallisuuskatsauksesta pois suljettiin 12 aikaisempaan kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettua julkaisematonta tutkimusta. Kun Ferrarin ja kumppaneiden (2001, 2002) kirjallisuushaun tuloksia verrattiin aikaisemman kustannusvaikuttavuustutkimuksen yhteydessä tehdyn kirjalli-

suushaun tuloksiin (Ramsberg ja Henriksson 2007, julkaisemattomat tulokset) löydettiin lisäksi kaksi uutta ennen vuotta 2000 julkaistua tutkimusta.

Päivittävä kirjallisuushaku rajattiin alkamaan vuodesta 2000. Päivittävissä haussa löytyi yhteensä 1 765 viitettä. Kaksoiskappaleiden poiston jälkeen päivittävän haun tulokseksi jäi 1 203 viitettä. Artikkeleiden valintaprosessi on esitetty **kuvassa 5**. Otsikon ja tiivistelmän perusteella päivittävästä kirjallisuuskatsauksesta hylättiin yhteensä 1 121 tietokantahaussa tunnistettua viitettä. Alkuperäisartikkelit hankittiin yhteensä 122 artikkelista, joista koko tekstin lukemisen jälkeen hylättiin 66 kappaletta (**liite 4**). Lopulliseen kirjallisuuskatsauksen aineiston muodosti näin ollen 56 sisäänottokriteerit täyttävää artikkelia. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset ja niissä mitattujen vastemuuttujien tiedot on kuvattu lääkeaineittain **liitteessä 5**.

Kirjallisuuskatsaus sisältää kokonaisuudessaan tiedot 10 eri lääkeaineen tai lääkeainevahvuuden tutkimustuloksista, jotka pohjautuvat yhteensä yli 31 000 potilaan seurantatietoihin. Tutkimuksiin osallistuneiden henkilöiden (painotettu) keski-ikä tutkimuksissa on 39,9 vuotta ja valtaosa tutkimuksiin osallistuneista on ollut naisia (83,8 %). Potilasmäärät ja yksittäisten tutkimusten lukumäärät vastemuuttujittain on kuvattu yksityiskohtaisesti **taulukossa 4**. Vastaavasti **taulukossa 5** on kuvattu tutkittujen potilaiden lukumäärä yksittäisten lääkeaineiden ja niiden vahvuuksien osalta. **Taulukossa 4** ja **5** olevien tutkimusten lukumäärä ($n = 58$) eroaa **kuvassa 5** raportoidusta määrästä ($n = 56$), koska kirjallisuuskatsauksessa oli mukana kaksi alkuperäisartikkelia, joissa raportoitii samanaikaisesti kahden tutkimuksen tulokset.



*Ferrari ym. (2001, 2002) kirjallisuuskatsauksen 53 tutkimuksesta otettiin huomioon yhteensä 38 viitettä (12 julkaisematonta tutkimusta hylättiin ja kahdessa mukaan otetussa julkaisussa raportointiin useamman kuin yhden tutkimuksen tulokset). Kun Ferrarin ja kumppaneiden (2001, 2002) kirjallisuushaun tuloksia verrattiin aikaisemman kustannusvaikuttavuustutkimuksen yhteydessä tehdyn kirjallisuushaun tuloksiin (Ramsberg ja Henriksson 2007, julkaisemattomat tulokset) löydettiin lisäksi kaksi uutta ennen vuotta 2000 julkaistua tutkimusta.

Kuva 5. Kirjallisuuskatsauksen valintaprosessi.

Taulukko 4. Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lukumäärät mitattujen vastemuuttujien suhteen jaoteltuna.

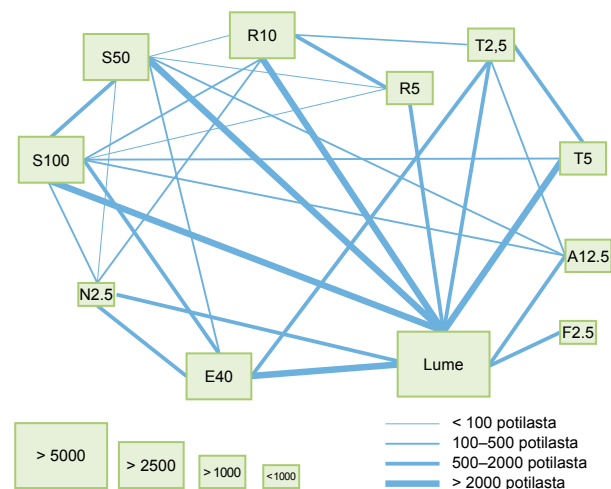
Vastemuuttuja	Potilaiden lukumäärä (tutkimusten lukumäärä)
Vaste 2 h	28 577 (54)
Särytön 2 h	27 016 (50)
Uusiutuminen	11 607 (36)
Haittatapahtuma	23 721 (46)
YHTEENSÄ	31 094 (58)

Taulukko 5. Tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden lukumäärät jaoteltuna käytettyjen lääkeaineiden ja vahvuuksien mukaan.

Triptaani	Potilaiden lukumäärä (tutkimusten lukumäärä)
Almotriptaani 12,5 mg (A12,5)	1 939 (6)
Eletriptaani 40 mg (E40)	2 746 (9)
Frovatriptaani 2,5 mg (F2,5)	472 (3)
Naratriptaani 2,5 mg (N2,5)	597 (4)
Ritsatriptaani 5 mg (R5)	1 491 (5)
Ritsatriptaani 10 mg (R10)	3 422 (14)
Sumatriptaani 50 mg (S50)	3 848 (14)
Sumatriptaani 100 mg (S100)	3 890 (16)
Tsolmitriptaani 2,5 mg (T2,5)	2 324 (8)
Tsolmitriptaani 5 mg (T5)	2 039 (8)
Lumelääke	8 326 (55)
YHTEENSÄ	31 094 (58)

Verkostometa-analyysin tulokset

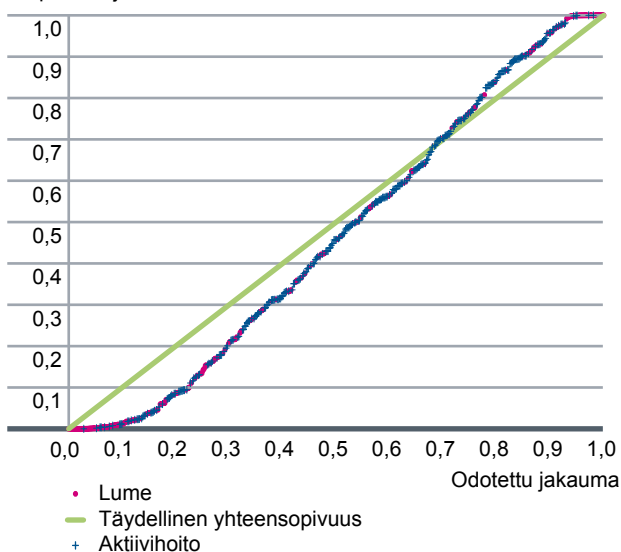
Verkostometa-analyysin toteuttamista varten kirjallisuuskatsauksen tulosten luotiin verkosto kuvaamaan käytettävissä olevia vertailuja. Kuva 6 havainnollistaa kaikki kirjallisuuskatsauksessa mukana olevien tutkimusten väliset parittaiset vertailut ja potilaiden kokonaislukumäärät näissä vertailuisissa. Kuvan 6 verkosto osoittaa, että eniten kliinistä näyttöä on saatavilla tutkimuksista, jossa aktiivihoidon on verrattu suoraan lumeseen. Useilta triptaaneilta löytyy yhteensä yli 2000 potilaan seurantatietoihin pohjautuva näyttö valmisteen tehosta ja turvallisuudesta suhteessa lumeseen. Aktiivihoidon välillä tehdyt vertailut pohjautuvat sen sijaan pienempiin potilaiden seurantamääriin. Verkoston yhtenäisyyden ansiosta eri lääkkeiden ja vahvuuksien välillä voitiin verkostometa-analyysin avulla tehdä suoria ja epäsuoria vertailuja.



Kuva 6. Systemaattisen kirjallisuuskatsauksen perusteella käytettävissä ollut tutkimusnäyttö ja sen määrä eri valmisteen välillä.

Käytetyn verkostometa-analyysimallin tuottamien odotettujen jakaumien yhtenevyyttä aineiston (kuva 6) empiiristen jakaumien kanssa tarkasteltiin todennäköisyystodennäköisyys-kuvaajan (P-P-kuvaaja) avulla (kuva 7). P-P-kuvaaja kuvaa mallin tuottaman odotetun jakauman kvantiilit suhteessa otosjakauman kvantileihin. Kuvassa 7 oleva 45° asteen suora kuvaa tilannetta, jossa mallin tuottama odotettu jakauma on täysin yhtenevä otosjakauman kanssa. P-P-kuvaajaa voidaan näin ollen käyttää apuna, kun tarkastellaan käytetyn mallin tuottaman odotetun jakauman samankaltaisuutta empiirisen jakauman kanssa. Kuvan 7 perusteella voidaan todeta, että odotettu jakauma on samankaltainen empiirisen jakauman kanssa. Ainoat merkittävät erot jakaumien välillä syntyvät jakaumien ”hännissä”, jossa lumeeseen liittyvä satunnaisvaihtelu aiheuttaa merkittävän osan havaittavista eroista jakaumien välillä. Käytettävissä olevan aineiston pohjalta ei kuitenkaan voitu tehdä päätelmiä siitä, mitkä tekijät aiheuttavat lumeryhmissä havaitun aktiiviryhmiä suuremman satunnaisvaihtelun. Yksi mahdollinen selitys aktiiviryhmiä suuremmalle satunnaisvaihtelulle voisi olla erilaiset tavat määritellä lumehoito eri tutkimuksissa.

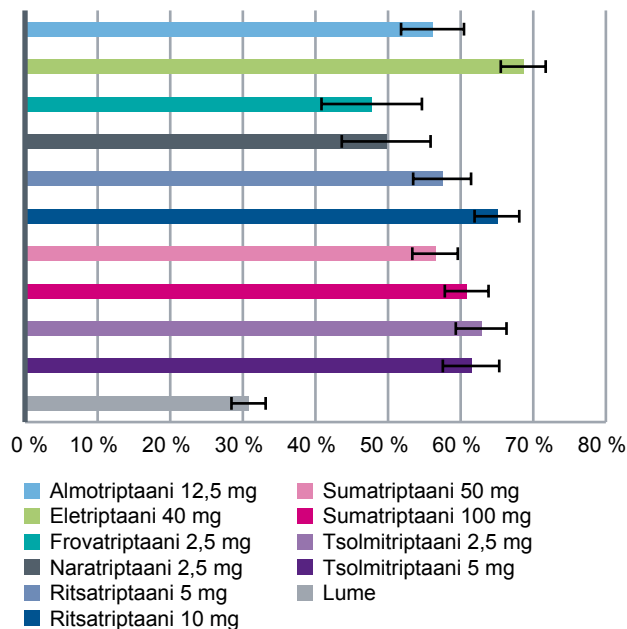
Empiirinen jakauma



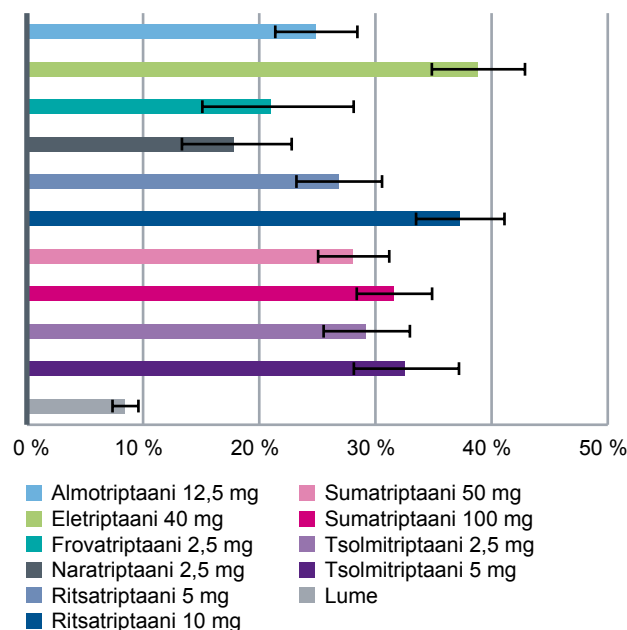
Kuva 7. Verkostometa-analyysimallin tuottaman odotetun jakauman suhde empiirisen otosjakaumaan P-P-kuvaajan avulla havainnollistettuna.

Koska verkostometa-analyysimallin todettiin tuottavan uskottavia ennusteita, sitä voitiin käyttää suoran ja epäsuoran tutkimusnäytön yhdistämiseen ja mielenkiinnon kohteena olleiden parametrien estimaattien tuottamiseen. Verkostometa-analyysin tulokset yksittäisten valmistajien ja vahvuuksien osalta eri vastemuuttujien suhteen on esitetty kuvissa 8–11. Tuloksista ei ole vähennetty lumevaikutusta, vaan lumevaikutus on kuvattu kunkin vas-

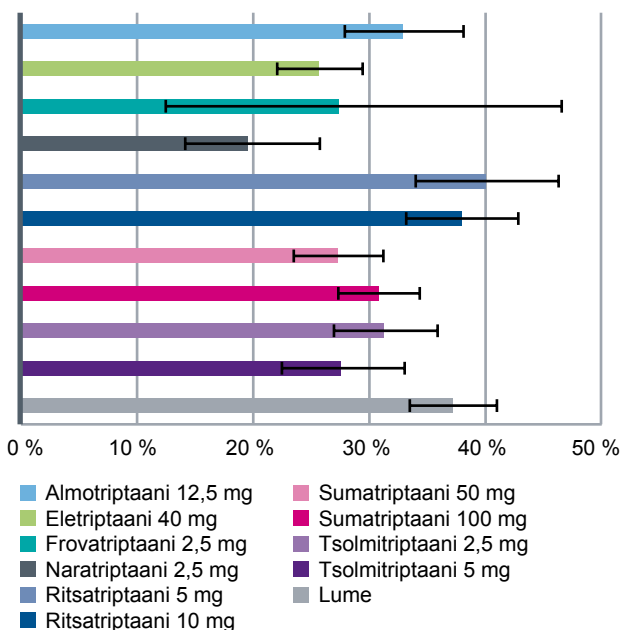
temuuttujan osalta erikseen. Hoidollisen hyötyosuuden (therapeutic gain) laskemiseksi tuloksista on vähennetty lumeen vaikutus (esimerkiksi päänsärkyvaste–lumevaste kaksi tuntia lääkkeen otosta).



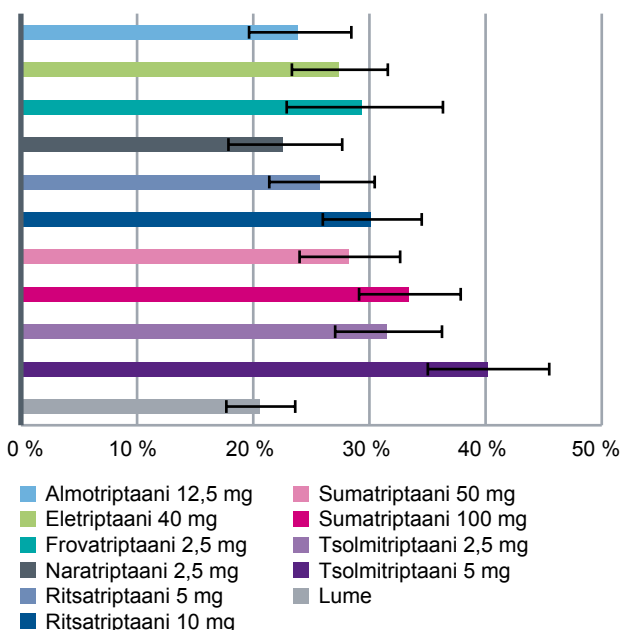
Kuva 8. Osuus potilaista, joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky helpottuu säryttömäksi tai lieväksi päänsärkyksi kahden tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta.



Kuva 9. Osuus potilaista, joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky helpottuu täysin säryttömäksi kahden tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta.



Kuva 10. Osuus vasteen saaneista potilaista, joilla migreenikohtaus uusiutuu 24 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta.



Kuva 11. Haittatapahtumien ilmaantuvuusosuus eri triptaaneilla lääkkeen ottamisen jälkeen.

Verkostometa-analyysin tulokset suhteessa aikaisemman meta-analyysin tuloksiin

Verrattaessa verkostometa-analyysin tuloksia aikaisempaan Ferrarin ja kumppaneiden (2002) meta-analyysiin havaittiin, että tulokset olivat vastemuuttujien odotusarvoja tarkastellen samansuuntaisia kaikkien valittujen vastemuuttujien osalta (V2, S2, Uus ja AE). V2-muuttujan kohdalla yli 5 % -yksikön ero vastemuuttujien välillä havaittiin kolmen estimaatin kohdalla yhdeksästä (33 %). Vastaava ero havaittiin S2-, Uus- ja AE-muuttujien kohdalla 22 %, 22 % ja 11 % vastemuuttuja-arvoista. Yksityiskohtaisempia tietoja eroista analyysien välillä saa tarkastelemalla verkostometa-analyysin tulostaulukkoja samanaikaisesti Ferrarin ja kumppaneiden (2002) julkaisun tulosten kanssa.

2.2 Kustannusvaikuttavuustutkimukset

2.2.1 Kirjallisuuskatsauksen tavoitteet

Kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli löytää tutkimukset, jotka käsittelevät Suomen markkinoilla olevien triptaanien (almotriptaani, frovatriptaani, eletriptaani, naratriptaani, sumatriptaani, ritsatriptaani ja tsolmitriptaani) kustannusvaikuttavuutta akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Kirjallisuuskatsaus toteutettiin päivittämällä aikaisemmin julkaistu kanadalaisen tutkijoiden tekemä kirjallisuuskatsaus (Membe ym. 2007). Päivitetyt kirjallisuuskatsauksen tavoitteena oli vastata seuraaviin kysymyksiin:

- Minkälaisiin potilasryhmiin tutkimusten tulokset ovat yleistettävissä?
- Minkälaisia mallirakenteita analyyseissä on käytetty?
- Mitä kustannuksia analyyseissä on huomioitu?
- Mitä vastemuuttujia triptaanien tehon määrittämisessä on käytetty?
- Mistä lähteistä triptaanien tehotiedot on kerätty?

2.2.2 Menetelmät

Katsauksessa käytettyä protokollaa ei ole rekisteröity tai julkaistu ennen katsauksen toteuttamista.

Mukaanottokriteerit

Kirjallisuuskatsauksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit on raportoitu taulukossa 6. Aiherajaus mukailee kanadalaisen katsauksen (Membe ym. 2007) kriteerejä. Päivittävä kirjallisuuskatsaus kattaa kanadalaisen katsauksen jälkeen (10/2006) julkaistut kustannusvaikuttavuusanalyysit. Päivittävässä kirjallisuuskatsauksessa ei käytetty kieli-rajaa.

Taulukko 6. Triptaanien kustannusvaikuttavuus akuutin migreenikohtauksen hoidossa -kirjallisuuskatsauksen aiheajaus.

		Mukaanottokriteerit	Poissulkukriteeri
P	Potilaat (Patients)	Migreenikohtauksista (aurallinen tai auraton) tai klusteripäänsärystä (= sarjoittainen päänsärky, Hortonin oireyhtymä) kärsivät aikuispotilaat	
I	Arvioitava hoito (Intervention)	Almotriptaani Eletriptaani Frovatriptaani Naratriptaani Ritsatriptaani Sumatriptaani Tsolmitriptaani	Triptaani yhdistettynä toiseen migreenilääkkeeseen
C	Vertailuhoito (Comparator)	Toinen triptaani	Jokin muu kuin toinen triptaani
O	Tulos (Outcome)	Lyhyen aikavälin kustannukset ja vaikuttavuus Pitkän aikavälin kustannukset ja vaikuttavuus	
S	Tutkimusasetelma (Study design)	Kustannusvaikuttavuusanalyysi Kustannusutiliteettianalyysi Kustannusten minimointianalyysi Kustannuseuraamusanalyysi	

Kirjallisuushaku

Aiemmin julkaistua kirjallisuuskatsausta (Membe ym. 2007) täydentävä kirjallisuushaku tehtiin joulukuussa 2010 käyttäen PubMed- ja Cochrane-tietokantoja. Kirjallisuuskatsauksen yksityiskohtainen hakustrategia on kuvailtu **liitteessä 6**. Hakustrategia muokattiin aikaisemman kirjallisuuskatsauksen hakustrategian perusteella (Membe ym. 2007).

Varsinaisen tietokantahaun lisäksi käytiin läpi kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen uusien artikkelien viiteluettelot. Aikaisemman kirjallisuuskatsauksen (Membe ym. 2007) artikkelien viiteluetteloita ei käyty läpi, koska viiteluettelot oli tarkistettu jo kyseisen kirjallisuushaun aikana.

Artikkelien valinta

Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin tutkimukset kahdessa vaiheessa: (1) löydettyjen artikkelien abstraktit käytiin läpi, (2) artikkelit, jotka abstraktin perusteella näyttivät täyttävän katsauksen sisäänottokriteerit tai joiden sisällöstä ei abstraktin perusteella ollut varmuutta, luettiin kokonaisuudessaan. Artikkelit lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittiin koko tekstin lukemisen perusteella. Artikkelien valinnan suoritti yksi tutkija (PP).

Tiedon kerääminen ja laadun arviointi

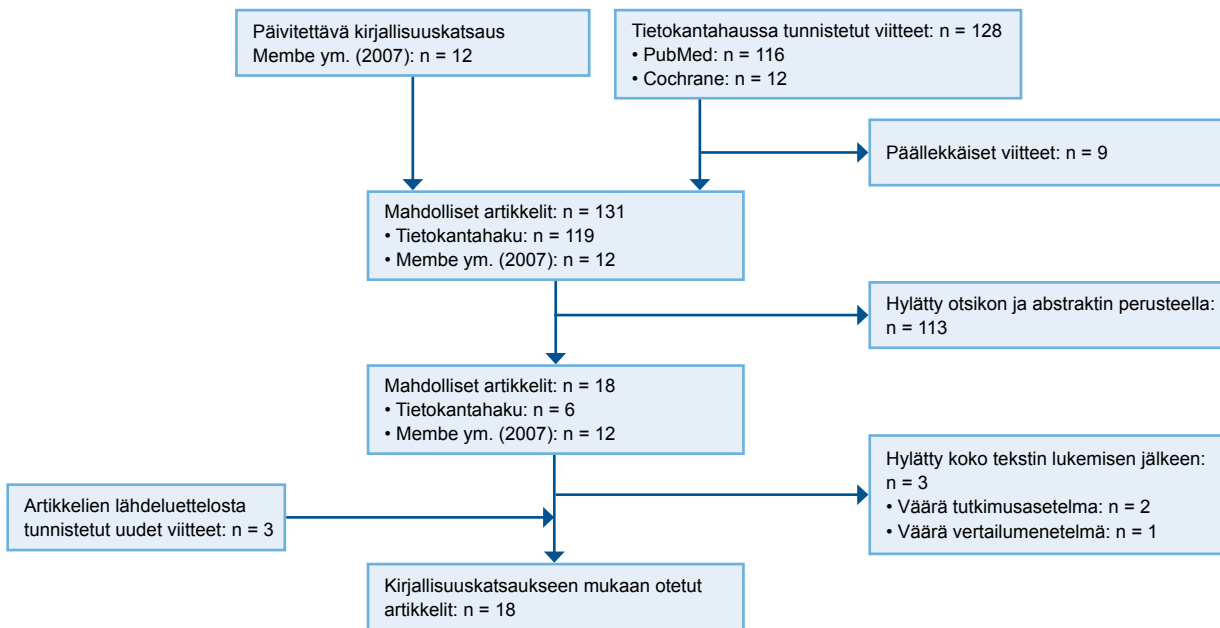
Kirjallisuuskatsaukseen valittujen artikkelien tiedot poimittiin erillisiin taulukoihin, joita on käytetty myös tulosten raportoinnissa (**taulukot 7–9 ja liitetaulukot 7–9**). Tiedon kokoamisen suoritti kaksi itsenäistä tutkijaa (PP ja JT). Kirjallisuuskatsaukseen valittujen tutkimusten laatua ei arvioitu.

2.2.3 Tulokset

Kirjallisuuskatsaukseen hyväksytyt tutkimukset

Kanadalaisten tutkijoiden tekemä kirjallisuuskatsaus (Membe ym. 2007) kattaa kirjallisuuden vuoteen 2006 saakka ja siihen on otettu mukaan yhteensä 12 kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Päivittävä kirjallisuushaku rajattiin alkamaan vuodesta 2006, ja sen tuloksena löydettiin 119 artikkelia (**kuva 12**). Abstraktien perusteella näistä artikkeleista kokonaan luettavaksi valittiin kuusi artikkelia, joista kolme pois suljettiin lopullisesta kirjallisuuskatsauksesta. Luettelo poissuljetuista artikkeleista on raportoitu **liitteessä 10**.

Kirjallisuushaussa löydettyjen uusien artikkelien (Gori ym. 2006, Mullins ym. 2007, Ramsberg ja Henriksson 2007) viiteluetteloista löytyi kolme uutta kirjallisuuskatsauksen sisäänottokriteerit täyttävää artikkelia (Belsey 2002, Belsey 2004, Slof ym. 2005). Näin tunnistettujen kuuden uuden artikkelin lisäksi kirjallisuuskatsaukseen sisällytettiin 12 aikaisemmassa kanadalaisessa kirjallisuuskatsauksessa löydettyä artikkelia (Membe ym. 2007). Lopulliseen kirjallisuuskatsaukseen valittujen artikkelien määrä oli yhteensä 18. Kaksi valituista artikkeleista oli kirjoitettu espanjaksi (Gracia-Naya 2001, Gracia-Naya ym. 2005), loput kuusitoista artikkelia olivat englanninkielisiä.



Kuva 12. Vuokaavio kirjallisuuskatsauksen artikkelien valinnasta.

Tutkimusten kuvailu

Eri kustannusvaikuttavuusanalyseissä vertailtujen triptaanien (vaikuttava aine ja annos) lukumäärä vaihteli kahdesta kahteentoista (**taulukko 7**). Ainoastaan yhdes- sä tutkimuksessa oli mukana frovatriptaani.

Kirjallisuuskatsauksen 18 tutkimuksesta kymmenen oli tehty Yhdysvalloissa, kolme Espanjassa, yksi Kanadassa, yksi Italiassa, yksi Iso-Britanniassa ja yksi Ruotsissa. Lisäksi yksi tutkimus käsitteli triptaanien kustannusvaikuttavuutta kuudessa eri maassa (Iso-Britannia, USA, Kanada, Saksa, Italia, Alankomaat). Yleisin tutkimuksissa ilmoitettu näkökulma oli palveluiden maksaja. Kaksi tutki- musta oli tehty yhteiskunnan näkökulmasta.

Seitsemässätoista tutkimuksessa käytettiin taloudel- lisen arvioinnin menetelmänä kustannusvaikuttavuusa-

nalyysiä (KVA). Yhdessä tutkimuksessa käytettiin KVA:n lisäksi kustannusutiliteettianalyysiä (KUA), ja yhdessä tutkimuksessa ainoastaan KUA:a. Kustannusutiliteetti- analyysissä vaikuttavuusyksikkö on laatu-painotettu elin- vuosi (QALY, quality-adjusted life year).

Lääkeyritys Merck, jonka lääkeaine on ritsatriptaani, rahoitti viittä tutkimusta. Vastaavasti Pfizer (eletriptaani) rahoitti viittä tutkimusta. Almotriptaanin osalta markki- noijan tai valmistajan rahoittamia tutkimuksia oli neljä kappaletta (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Pharmacia Corporation, Almirall Prodespharma). Lisäksi kahdessa tutkimuksessa ei rahoittajaa erikseen mainittu, mutta yksi tai useampi kirjoittajista oli almotriptaanin markkinoijan tai valmistajan työntekijä. Kahdessa tutkimuksessa lääkkeen valmistaja ei osallistunut tutkimuksen rahoitukseen.

Taulukko 7. Kirjallisuuskatsauksen sisällytetyjen tutkimusten kuvailu (mukaillen Membe ym. 2007).

Tutkimus	Vertailtavat triptaanit	Ilmoitettu Näkökulma	Analyysimenetelmä	Rahoitus
Gracia-Naya (2001)	A12,5, N2,5, R10, S50, T2,5	Palveluiden maksaja (Espanja)	KVA	Ei analyysissä mukana olleiden lääkkeiden valmistajilta
Belsey (2002)	A12,5, E40, E80, N2,5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (UK)	KVA	Merck Sharp & Dohme Limited
Reeder ym. (2002)	A12,5, N2,5, R10, S100, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pharmacia Corporation (työntekijöitä kirjoittajana)
Aldeman ja Belsey (2003)	A12,5, F2,5, N2,5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Merck & Co
Wells ym. (2003)	E40, E80, S50, S100	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pfizer

Taulukko 7 (jatkuu). Kirjallisuuskatsaukseen sisällytettyjen tutkimusten kuvailu.

Tutkimus	Vertailtavat triptaanit	Ilmoitettu Näkökulma	Analyysimenetelmä	Rahoitus
Williams ja Reeder (2003)	A12,5, R10	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pharmacia Corporation
Belsey (2004)	A12,5, E20, E40, E80, F2,5, N2,5, R5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (UK, USA, Kanada, Saksa, Italia, Alankomaat)	KVA	Merck & Co
Williams ja Reeder (2004)	A12,5, S50, S100	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pharmacia Corporation
Gracia-Naya ym. (2005)	A12,5, E40, N2,5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (Espanja)	KVA	Pfizer
Mullins ym. (2005)	A12,5, E40, N2,5, R5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pfizer
Perfetto ym. (2005)	A12,5, E40, N2,5, R5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pfizer
Slof ym. (2005)	A12,5, E40, E80, N2,5, R10, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (Espanja)	KVA	Almirall Prodesfarma
Thompson ym. (2005)	N2,5, S50, S100, R10, T2,5	Palveluiden maksaja / yhteiskunta (Kanada)	KUA, KVA	Merck Frosst
Zhang ja Hay (2005)	R10, S50	Yhteiskunata (USA)	KUA	Merck
Gori ym. (2006)	A12,5, E20, E40, R5, R10, S50, S100, T2,5	Palveluiden maksaja (Italia)	KVA	Almirall S.p.A (työntekijä kirjoittajana)
Kelman ja Seggern (2006)	A12,5, E20, E40, E80, N2,5, R5, R10, S25, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Ortho-McNeil Pharmaceuticals Incorporated
Mullins ym. (2007)	A12,5, E20, E40, N2,5, R5, R10, S25, S50, S100, T2,5, T5	Palveluiden maksaja (USA)	KVA	Pfizer
Ramsberg ja Henriksson (2007)	A12,5, E40, R10, S50, S100, T2,5, T5	Yhteiskunta (Ruotsi)	KVA	Ei teollisuuden rahoitusta

A12,5: almotriptaani 12,5 mg, **F2,5:** frovatriptaani 2,5 mg, **N2,5:** naratriptaani 2,5 mg, **R5:** ritsatriptaani 5 mg, **R10:** ritsatriptaani 10 mg, **S50:** sumatriptaani 50 mg, **S100:** sumatriptaani 100 mg, **T2,5:** tsolmitriptaani 2,5 mg, **T5:** tsolmitriptaani 5 mg
KVA: kustannusvaikuttavuusanalyysi, **KUA:** kustannusutiliteettianalyysi

Potilasryhmät

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otettujen tutkimusten tavoitteena oli arvioida triptaanien kustannusvaikuttavuutta akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Suurimmassa osassa tutkimuksista ei erikseen määritelty tutkimusväestön ominaisuuksia. Ramsbergin ja Henrikssonin (2007) tutkimuksessa tehtiin yksinkertainen oletus potilaspopulaatiosta: 40-vuotiaita ja työssäkäyviä. Vastaavasti kanadalaisessa tutkimuksessa (Thompson ym. 2005) oletettiin että 62 % migreenistä kärsivästä populaatiosta on työssäkäyviä. Työajan menetyksen kustannus laskettiin näiden oletusten perusteella.

Mallirakenteet

Yhdeksässä kirjallisuuskatsauksen kustannusvaikuttavuusanalyysissä kuvattiin analyysissä käytetty päätöksentekopuu (Wells ym. 2003, Mullins ym. 2005, Perfetto ym. 2005, Slof ym. 2005, Thompson ym. 2005, Zhang ja Hay 2005, Gori ym. 2006, Mullins ym. 2007, Ramsberg ja Henriksson 2007) Erilaisia päätöksentekopuurakenteita raportoitii yhteensä seitsemän. Mullins ym. (2005) ja

Perfetto ym. (2005) käyttivät analyyseissään samanlaista päätöksentekopuuta.

Kustannukset

Analyyseihin sisällytetyt kustannukset on raportoitu taulukossa 8. Puolet tutkimuksista (n = 9) huomioi ainoastaan triptaanien kustannukset. Lopuissa tutkimuksista huomioitiin triptaanien lisäksi yksi tai useampi seuraavista kustannuksista: muu migreenin hoitoon käytetty lääkitys, migreenin hoitoon liittyvä terveystalvelujen käyttö, haittatapahtumien hoitoon liittyvä terveystalvelujen käyttö, migreenistä johtuva työajanmenetyk (ansioyö/kotityö/vapaaehtoistyö) sekä terveystalveluiden käyttöön liittyvään matkustamiseen ja odotukseen kulunut aika. Eri tutkimuksissa muita kuin triptaaneihin liittyviä kustannuksia huomioitiin eri tavoilla.

Kaikissa tutkimuksissa käytettiin alkuperäislääkkeiden hintoja. Yhdessä kirjallisuuskatsauksen tutkimuksessa ei sumatriptaanin hinnaksi määritelty geneerisen sumatriptaanin hintaa.

Taulukko 8. Aikaisempien tutkimusten keskeisimmät muuttujat (mukaillen Membe ym. 2007).

Tutkimus	Analyysiin sisällytetyt kustannukset	Valuutta/vuosi	Vastemuuttuja(t)	Vaikuttavuustietojen lähde
Gracia-Naya (2001)	Triptaanit	€	Vaste 2 h Särytön 2 h Jatkuva säryttömyys	Oma meta-analyysi
Belsey (2002)	Triptaanit	£/2002	Särytön 2 h	Oma meta-analyysi
Reeder ym. (2002)	Triptaanit	\$	Jatkuva säryttömyys Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. (2001)
Aldeman ja Belsey (2003)	Triptaanit	\$/2002	Särytön 2 h	Oma meta-analyysi (Sama kuin Belsey 2002)
Wells ym. (2003)	Triptaanit Muu migreenin hoitoon käytetty lääkitys	£/2002	Jatkuva säryttömyys Vaste 1 h, särytön 2 h, jatkuva säryttömyys 4 h ja 24 h	Pryse-Philips (1999)
Williams ja Reeder (2003)	Triptaanit Migreenin hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö	\$/ lääkkeet 2003, muut 1999	Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. (2001) Roon ym. (2001)
Belsey (2004)	Triptaanit	\$/2003	Särytön 2 h	Oma meta-analyysi (Päivitetty Belsey 2002)
Williams ja Reeder (2004)	Triptaanit Migreenin hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö	\$/ lääkkeet 2004, muut 1999	Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. 2002 Roon ym. (2001)
Gracia-Naya ym. (2005)	Triptaanit Muu migreenin hoitoon käytetty lääkitys	€/2003	Vaste 2 h Särytön 2 h Jatkuva säryttömyys	Oma meta-analyysi
Mullins ym. (2005)	Triptaanit	\$/2004	Jatkuva vaste 24 h	Ferrari ym. (2002)
Perfetto ym. (2005)	Triptaanit	\$/2004	Jatkuva vaste 24 h	Ferrari ym. (2001 ja 2002)
Slof ym. (2005)	Triptaanit Haittatapahtumien hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö	€/2002	Jatkuva säryttömyys	Ferrari ym. (2001)
Thompson ym. (2005)	Triptaanit Migreenin hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö Työajanmenetys Vapaaehtoistyö/kotityöt	\$/2002	Särytön 2 h QALY	Ferrari ym. (2001) Sieber ym. (2000)
Zhang ja Hay (2005)	Triptaanit Migreenin ja haitta- tapahtumien hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö Matkat ja odotusaika	\$/2003	Jatkuva vaste 24 h QALY	Ferrari ym. (2001) Evans et al. (1997)
Gori ym. (2006)	Triptaanit Haittatapahtumien hoitoon liittyvä terveyspalvelujen käyttö	€/2006 Lääkkeet: 2006, muut 1996	Jatkuva säryttömyys Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. (2002)
Kelman ja Seggern (2006)	Triptaanit	\$/2004	Jatkuva säryttömyys Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. (2002)
Mullins ym. (2007)	Triptaanit	\$/2004–2005	Jatkuva vaste 24 h	Ferrari ym. (2001)
Ramsberg ja Henriksson (2007)	Triptaanit Työajanmenetys	€	Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Ferrari ym. (2002)

Vastemuuttajat

Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetuissa kustannusvaikuttavuusanalyseissä triptaanien vaikutusta mitattiin seitsemän eri muuttujan avulla. Yleisimmin käytettyjä muuttujia olivat:

- Osuus potilaista, joiden vaikea tai keskivaikea migreenipäänsärky helpottuu säryttömäksi tai lieväksi päänsärkyksi kahden tunnin kuluessa lääkkeen otosta (särytön 2 h).
- Osuus potilaista, jotka ovat säryttömiä kahden tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Lisäksi vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 h kuluessa, eikä migreenikohtauksen hoitamiseen käytetä tulehduskipulääkettä, toista triptaani-annosta tai muuta lisälääkitystä (jatkuva säryttömyys).
- Osuus potilaista, jotka ovat säryttömiä kahden tunnin kuluttua lääkkeen otosta. Lisäksi vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 tunnin kuluessa, eikä migreenikohtauksen hoitamiseen käytetä tulehduskipulääkettä, toista triptaani-annosta tai muuta lisälääkitystä. Lisäksi potilaat eivät koe lääkitykseen liittyviä haittatapahtumia (jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia).

Yleisimmin käytetty vaikuttavuustiedon lähde oli Ferrarin ym. vuonna 2001 julkaisema meta-analyysi. Saman meta-analyysin tuloksia on yksityiskohtaisemmin raportoitu myös vuonna 2002 julkaistussa artikkelissa (Ferrari ym. 2002). Eri lähteistä saadut triptaanien tehotiedot on raportoitu **liitetaulukossa 7**. Analyseissä käytettyjen vaikuttavuusestimaattien kaavat on raportoitu **liitetaulukossa 8**. Ferrarin meta-analyysistä (2001, 2002) peräisin olevia vaikuttavuustietoja sovellettiin eri tutkimuksissa eri tavoin.

Aikaisempien tutkimusten tulokset

Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyissä tutkimuksissa käytetyt tulosmuuttajat, perusanalyysien tulokset sekä käytetty herkkyysanalyysimenetelmä on raportoitu **taulukossa 9**. Tutkimuksissa yleisimmin käytetty tulosmuuttaja oli keskimääräinen kustannusvaikuttavuussuhde (CER, cost-effectiveness ratio), joka on määritelty kustannuksena

per onnistuneesti hoidettu potilas. Onnistuneesti hoidetun potilaan määritelmä vaihteli eri tutkimuksissa (esimerkiksi särytön 2 h, jatkuva vaste 24 h, jatkuva säryttömyys, jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia. Katso myös kappale 2.4.6). Ainoastaan neljässä tutkimuksessa laskettiin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER, incremental cost-effectiveness ratio).

Tutkimusten mukaan kustannusvaikuttavin hoito-vaihtoehto (yleisin määritelmä: valmiste, jolla on pienin CER) oli joko almotriptaani 12,5 mg, eletriptaani 40 mg tai ritsatriptaani 10 mg. Vaikuttavuustietojen valinta näyttää vaikuttavan oleellisesti kustannusvaikuttavuusanalyysien tuloksiin. Koska sekä vaikuttavuusmuuttujien valinnassa että tutkimuksiin mukaan otetuissa kustannuksissa oli merkittäviä eroja eri tutkimusten välillä, on tutkimustulosten vertailu mahdotonta.

Suurimmassa osassa tutkimuksista suoritettujen herkkyysanalyysit eivät muuttaneet perusanalyysin johtopäätöstä. Ruotsalaisessa tutkimuksessa (Ramsberg ja Henriksson 2007) todettiin tehotiedon luvemakioinnilla olevan merkittävä vaikutus tutkimustulokseen.

Niissä tutkimuksissa, joissa herkkyysanalyysi on raportoitu, käytettiin yleisimmin yksisuuntaista herkkyysanalyysiä. Ainoastaan Ramsbergin ja Henrikssonin (2007) tutkimus sisälsi probabilistisen herkkyysanalyysin, jossa mallissa käytettäville parametreille määritellään todennäköisyysjakaumat parametristimaatteihin liittyvän epävarmuuden kuvaamiseksi.

Yksisuuntaisessa herkkyysanalyysissä yhden muuttujan arvoa vaihdetaan kerrallaan muiden muuttujien pysyessä vakiona. Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyissä tutkimuksissa vaihdeltiin muun muassa yhtä tai useampaa seuraavista muuttujista: triptaani-annosten lukumäärä per kohtaus, lääkehoidon teho, tehon ja haittatapahtumien välinen korrelaatio, migreenin hoitoon liittyvä terveyspalveluiden käyttö, haittatapahtumien hoitoon liittyvä terveyspalveluiden käyttö, sairaalahoidon kustannukset, lääkekustannukset ja haittatapahtumien ilmaantuvuus. Yksisuuntaisten herkkyysanalyysien menetelmiä on kuvailtu tarkemmin **liitetaulukossa 9**.

Taulukko 9. Kirjallisuuskatsaukseen sisällytetyjen tutkimusten perustulokset ja raportoitu herkkyysanalyysin menetelmä (mukaillen Membe ym. 2007).

Tutkimus	Tulosmuuttajat	Tulos (perusanalyysi)	Herkkyysanalyysi
Gracia-Naya (2001)	CER, €/OHP (V2)	A12,5: 26,58 €, N2,5: 27,78 €, R10: 21,49 €, S50: 20,16 €, T2,5: 19,38 €	Ei raportoitu
	CER, €/OHP (S2)	A12,5: 32,78 €, N2,5: 38,20 €, R10: 23,79 €, S50: 30,24 €, T2,5: 34,75 €	
	CER, €/OHP (S24)	A12,5: 54,93 €, N2,5: 52,09 €, R10: 33,00 €, S50: 33,60 €, T2,5: 36,76 €	
Belsey (2002)	CER, £/OHP (S2)	A12,5: 15,06 £, E40: 17,37 £, E80: 28,17 £, N2,5: 32,66 £, R10: 14,15 £, S50: 28,71 £, S100: 37,61 £, T2,5: 20,22 £, T5: 33,26 £	Ei raportoitu

Tutkimus	Tulosmuuttujat	Tulos (perusanalyysi)	Herkkyysanalyysi
Reeder ym. (2002)	CER, \$/100 OHP (S24)	A12,5: 4000 \$, N2,5: 12 000 \$, R10: 6000 \$, S100: 8000 \$, T5: 8000 \$	Ei raportoitu
	CER, \$/100 OHP (S24EH)	A12,5: 4000 \$, N2,5: 12 000 \$, R10: 7000 \$, S100: 9000 \$, T5: 10 000 \$	
Adelman ja Belsey (2003)	CER, \$/OHP (S2)	A12,5: 48,57 \$, F2,5: 162,49 \$, N2,5: 141,43 \$, R10: 48,34 \$, S50: 75,67 \$, S100: 70,83 \$, T2,5: 78,74 \$, T5: 65,18 \$	Ei raportoitu
Wells ym. (2003)	CER, £/OHP(S24)	E40: 17,55 £, E80: 31,76 £, S50: 63,98 £, S100: 80,50 £	Ei raportoitu
	CER, £/OHP (V1S2S24)	E40: 29,61 £, E80: 48,13 £, S50: 95,63 £, S100: 124,28 £	
Williams ja Reeder (2003)	CER, \$/OHP (S24EH)	A12,5: 91,12 \$, R10: 131,26 \$	Yksisuuntainen/ kynnysarvoanalyysi
	ICER (A12.5 vs. R10)	6,94 \$/S24EH	
Belsey (2004)	CER, \$/OHP (S2)	Kaikissa tutkimusmaissa pienin CER on R10:lla, ero määrättyihin verokkihoitoihin (vaihtelee maakohtaisesti) ei ole tilastollisesti merkittävä	Ei raportoitu
Williams ja Reeder (2004)	CER, \$/OHP (S24EH)	A12,5: 82 \$, S50: 133 \$, S100: 138 \$	Yksisuuntainen/ kynnysarvoanalyysi
	ICER (A12.5 vs. S50)	12 \$/S24EH	
	ICER (A12.5 vs. S100)	16 \$/S24EH	
Mullins ym. (2005)	CER, \$/100 OHP (V24)	A12,5: 9 073 \$, E40: 5 630 \$, N2,5: 11 136 \$, S50: 7 779 \$, S100: 8 549 \$, R5: 10 579 \$, R10: 8 246 \$, T2,5: 7 549 \$, T5: 8 499 \$	Yksisuuntainen
Perfetto ym. (2005)	CER, \$/OHP (V24)	A12,5: 90,52 \$, E40: 56,36 \$, N2,5: 111,44 \$, R5: 105,72 \$, R10: 82,53 \$, S50: 77,59 \$, S100: 82,59 \$, T2,5: 75,62 \$, T5: 84,93 \$	Yksisuuntainen
Slof ym. (2005)	CER, €/OHP (S24)	A12,5: 19,97 €, E40: 25,85 €, E80: 43,66 €, N2,5: 22,86 €, R10: 21,84 €, S50: 22,91 €, S100: 43,33 €, T2,5: 25, 51 €, T5: 41,50 €	Yksisuuntainen
Thompson ym. (2005)	ICER (R10 vs. tav. hoito)	Palveluiden maksajan näkökulma: 49,82 \$Can/hoidettu kohtaus (S2) 31 845 \$Can/QALY R10 dominoi muita triptaaneja Yhteiskunnan näkökulma: R10 dominoi muita triptaaneja ja tav. hoitoa	Yksisuuntainen
Gracia-Naya ym. (2005)	CER, €/OHP (V24)	A12,5: 28,79 €, E40: 16,50 €, N2,5: 20,78 €, R10: 18,45 €, S50: 17,44 €, S100: 38,17 €, T2,5: 22,07 €, T5: 44,40 €	Yksisuuntainen/ kynnysarvoanalyysi
	CER, €/OHP (S2)	A12,5: 32,72 €, E40: 22,99 €, N2,5: 27,70 €, R10: 21,36 €, S50: 23,89 €, S100: 53,38 €, T2,5: 34,78 €, T5: 56,37 €	
	CER, €/OHP (S24)	A12,5: 46,08 €, E40: 31,47 €, N2,5: 35,22 €, R10: 33,94 €, S50: 33,61 €, S100: 81,83 €, T2,5: 56,27 €, T5: 80,14 €	
Zhang ja Hay (2005)	ICER (R10 vs. S50) \$/QALY	R10 dominoi S50	Yksisuuntainen
Gori ym. (2006)	CER, €/ OHP (S24)	A12,5: 18,47 €, E20:42,94 €, E40: 31,12 €, R5: 26,37 €, R10: 27,42 €, S50: 28,83 €, S100: 52,41 €, T2,5: 31,92 €	Yksisuuntainen
	CER, €/OHP (S24EH)	A12,5: 18,81 €, E20: 43,77 €, E40: 33,57 €, R5: 28,63 €, R10: 31,69 €, S50: 31,27, S100: 60,38 €, T2,5: 37,96 €,	
Kelman ja Von Seggern (2006)	CER, \$/OHP (S24)	A12,5: 7120 \$, E20: 16 104, E40: 8167 \$, E80: 13 652 \$, N2,5: 13 736 \$, R5: 9942 \$, R10: 7427 \$, S25: 12 623 \$, S50: 9470 \$, S100: 9415 \$, T2,5: 9221 \$, T5: 9096 \$	Yksisuuntainen
	CER, \$/OHP (S24EH)	A12,5: 8298 \$, E20: 25 521 \$, E40: 14 155 \$, E80: 29 614 \$, N2,5: 20 023 \$, R5: 15 342 \$, R10: 12 545 \$, S25: 16 786 \$, S50: 13 189 \$, S100: 14 179 \$, T2,5: 15 166 \$, T5: 17 425 \$	
Mullins ym. (2007)	CER, €/OHP (V24)	Kaikissa tutkimusosavaltioissa pienin CER on E40:lla	Yksisuuntainen
Ramsberg ja Henriksson (2007)	ICER (R10 vs. E40) €/S24EH	Muut hoitovaihtoehdot dominoituja 99,8 €/S24EH	Probabilistinen Yksisuuntainen

A12,5: almotriptaani 12,5 mg, **N2,5:** naratriptaani 2,5 mg, **R5:** ritsatriptaani 5 mg, **R10:** ritsatriptaani 10 mg, **S50:** sumatriptaani 50 mg, **S100:** sumatriptaani 100 mg, **T2,5:** tsolmitriptaani 2,5 mg, **T5:** tsolmitriptaani 5 mg, **CER:** kustannusvaikuttavuussuhde, **ICER:** inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde, **OHP:** onnistuneesti hoidettu potilas, **V2:** Vaste 2 h, **S2:** särytön 2 h, **S24:** Jatkuva säryttömyys, **S24EH:** Jatkuva säryttömyys ilman häiritsevää tapahtumia, **V1S2S24:** Vaste 1 h, särytön 2 h, jatkuva säryttömyys 4 h ja 24 h, **V24:** Jatkuva vaste 24 h

3. KUSTANNUSVAIKUTTAVUUSANALYYSI

Yllä raportoidut systemaattiset kirjallisuuskatsaukset triptaanien tehosta, turvallisuudesta ja kustannusvaikuttavuudesta tarjosivat tietopohjan triptaanien kustannusvaikuttavuuden arvioimiseksi suomalaisessa terveydenhuollon kontekstissa. Analyysissä arvioidaan, mitä hoitovaihtoehtoista tulee kokeilla ensimmäisenä triptaanilääkitystä aloitettaessa. Seuraavassa on kuvattu arvioinnissa käytetyt lähestymistavat, menetelmät ja keskeisimmät tuloksiin mahdollisesti vaikuttavat oletukset.

3.1 Tutkimuskysymys

Tutkimuskysymys määritettiin käyttäen apuna jo kirjallisuuskatsauksen yhteydessä hyödynnettyä PICO-periaatetta (Patients–Intervention–Comparator–Outcome). Jaottelu on kuvattu tarkemmin **taulukossa 10**.

Taulukko 10. Tutkimuskysymyksen PICO-periaatteen mukainen jaottelu.

P	Potilaat	Aikuiset (18–65-vuotta) migreenipotilaat, joilla migreenikohtauksen vaikeusasteen takia triptaani-lääkitys on ensisijainen hoitovaihtoehto.
I	Arvioitava hoito	Akuutin migreenikohtauksen hoito triptaani-lääkityksellä ¹ .
C	Vertailuhoidot	Seuraavat Suomen markkinoilla olevat triptaani-tabletit ² : <ul style="list-style-type: none">• almotriptaani 12,5 mg (A12,5)• eletriptaani 40 mg (E40)• naratriptaani 2,5 mg (N2,5)• ritsatriptaani 10 mg (R10)• sumatriptaani 50 mg (S50)• sumatriptaani 100 mg (S100)• tsolmitriptaani 2,5 mg (T2,5)• tsolmitriptaani 5 mg (T5)
O	Tulos	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus-suhde (ICER) määriteltynä euroa per onnistuneesti hoidettu migreenikohtaus. Perusanalyysissä onnistuneesti hoidettu kohtaus määriteltiin triptaani-hoidolla saavutetuksi jatkuvaksi säryttömyydeksi ilman haittatapahtumia (S24EH).

¹ Suussa liukenevien tablettien oletettiin vastaavan teholtaan tavallisia tabletteja

² Analyysihin ei otettu mukaan frovatriptaania, koska frovatriptaanin käyttö Suomessa on vähäistä (**kuva 3**)

3.2 Aineisto ja menetelmät

3.2.1 Taloudellisen arvioinnin menetelmä

Tutkimuksessa käytettiin analyysimenetelmänä kustannusvaikuttavuusanalyysiä, koska tutkimuksen ensisijaiseksi päätepistetapahtumaksi valittiin jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia (S24EH).

3.2.2 Vaikuttavuus

Triptaanien vaikuttavuuden arvioinnissa ensisijaisena tietolähteenä käytettiin edellä raportoitua kliinisten triptaani-tutkimusten kirjallisuuskatsausta ja siihen perustuvan verkostometa-analyysin tuloksia eri vastemuuttujien (vaste 2 h, särytön 2 h, uusiutuminen ja haittatapahtumien ilmaantuminen) osalta. Analyysin ensisijaiseksi vastemuuttujaksi valittiin laskennallinen S24EH-vaste, koska migreenipotilaiden on havaittu arvostavan migreenin lääkehoidossa nopeaa säryn lievittymistä, pientä säryn uusiutumisen riskiä ja vähäisiä haittavaikutuksia (Lipton ym. 2004, Davies ym. 2000, Gallagher ja Kunkel 2003). Näin ollen valitsemalla S24EH-vaste ensisijaiseksi vastemuuttujaksi voitiin vaikuttavuuden arvioinnissa huomioida komposiittimuuttujana kaikki ne keskeiset tekijät, joita migreenipotilaat arvostavat akuutin migreenikohtauksen lääkehoidossa.

Triptaani-hoidolla saavutettu ”jatkuva säryttömyys” määritellään kliinisissä tutkimuksissa yleensä seuraavien kolmen ehdon täyttymisenä (Ferrari ym. 2002): (1) potilas on särytön 2 tunnin kuluttua lääkkeen otosta, (2) vaikea tai keskivaikea päänsärky ei uusiudu seuraavan 22 tunnin kuluessa, (3) eikä migreenikohtauksen hoitamiseen käytetty tulehduskipulääkettä, toista triptaani-annosta tai muuta lisälääkitystä. Analyysissä käytetty laskennallinen vaikuttavuusmuuttuja ”jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia” (S24EH) ei kuitenkaan huomioi lisälääkityksen käyttöä ja siitä aiheutuvia kustannuksia. S24EH-vastemuuttuja huomioi myös lääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset, mikä on tärkeää, koska haittojen ilmaantumisen todennäköisyys vaihtelee eri triptaanien välillä.

Aikaisemmissa kustannusvaikuttavuustutkimuksissa S24EH-estimaatti on laskettu neljällä eri vaihtoehdoisella tavalla. Kustannusvaikuttavuusanalyysia varten käyttöön valittiin seuraavaa kaava:

$$S24EH = (1-AE)*S2*(1-Uus)$$

missä AE on haittatapahtumien ilmaantuvuuden todennäköisyys lääkkeen ottamisen jälkeen, S2 on säryttömyyden todennäköisyys 2 h kohdalla ja Uus on säryn uusiutumisen todennäköisyys 22 h kuluessa vasteen saamisesta 2 h kohdalla. **Taulukko 11** sisältää **kuvilla 8-11** raportoidut vastemuuttujien jakaumaa kuvaavat piste-estimaatit sekä näiden tietojen perusteella lasketut S24EH-estimaatit kullekin hoidolle.

Aikaisemmin julkaistuissa triptaanien kustannusvaikuttavuutta käsittelevissä tutkimuksissa analyysien tulokset ja johtopäätökset vaihtelivat riippuen muun muassa siitä, miten onnistuneesti hoidettu kohtaus oli määriteltä. Sen vuoksi perusanalyysin lisäksi toteutettiin herkkyysanalyysieja, joissa tarkasteltiin, miten vastemuuttujan vaihtaminen vaikuttaa analyysin lopputuloksiin.

Taulukko 11. Kustannusvaikuttavuusanalyysissa käytetyt vaikuttavuusestimaatit.

Valmiste	Vaste 2 h	Särytön 2 h [S2]	Uusiutuminen [Uus]	Haittatapahtuma [AE]	S24EH
Almotriptaani 10 mg	0,561 (0,518, 0,605)	0,248 (0,214, 0,284)	0,329 (0,279, 0,382)	0,238 (0,196, 0,284)	0,127 (0,105, 0,151)
Eletriptaani 40 mg	0,687 (0,655, 0,717)	0,388 (0,349, 0,429)	0,257 (0,221, 0,295)	0,274 (0,233, 0,316)	0,209 (0,182, 0,239)
Frovatriptaani 2,5 mg	0,477 (0,408, 0,547)	0,210 (0,151, 0,281)	0,275 (0,125, 0,466)	0,293 (0,229, 0,363)	0,108 (0,068, 0,156)
Naratriptaani 2,5 mg	0,498 (0,436, 0,559)	0,178 (0,133, 0,225)	0,196 (0,142, 0,258)	0,225 (0,179, 0,277)	0,111 (0,081, 0,145)
Ritsatriptaani 5 mg	0,575 (0,535, 0,614)	0,268 (0,232, 0,306)	0,401 (0,341, 0,464)	0,257 (0,214, 0,305)	0,119 (0,098, 0,143)
Ritsatriptaani 10 mg	0,650 (0,619, 0,681)	0,373 (0,335, 0,411)	0,380 (0,332, 0,429)	0,301 (0,260, 0,345)	0,162 (0,138, 0,187)
Sumatriptaani 50 mg	0,565 (0,533, 0,596)	0,281 (0,251, 0,312)	0,273 (0,236, 0,313)	0,282 (0,240, 0,326)	0,147 (0,126, 0,169)
Sumatriptaani 100 mg	0,608 (0,578, 0,638)	0,316 (0,284, 0,349)	0,309 (0,274, 0,344)	0,334 (0,291, 0,379)	0,145 (0,126, 0,167)
Tsolmitriptaani 2,5 mg	0,629 (0,593, 0,663)	0,291 (0,255, 0,330)	0,313 (0,270, 0,359)	0,315 (0,271, 0,362)	0,137 (0,116, 0,161)
Tsolmitriptaani 5 mg	0,615 (0,575, 0,653)	0,325 (0,281, 0,372)	0,276 (0,225, 0,331)	0,402 (0,350, 0,455)	0,141 (0,116, 0,169)
Lume	0,308 (0,284, 0,331)	0,084 (0,074, 0,096)	0,373 (0,335, 0,410)	0,206 (0,177, 0,236)	0,042 (0,036, 0,049)

3.2.3 Kustannukset

Lääkekustannukset

Lääkekustannukset laskettiin jokaiselle lääkevalmisteelle kyseessä olevan vahvuuden suurimman pakkauskoon mukaan (**taulukko 12**). Koska sumatriptaanista on markkinoilla useamman valmistajan tuote, sen hintana käytettiin perus-

analyysissa valmisteiden marraskuussa 2010 voimassa ollutta vahvuuskohtaista (50 mg ja 100 mg) viitehintaa. Lääkkeiden yksikköhinnat poimittiin Duodecimin Lääkkeet ja hinnat -tietokannasta (3.12.2010). Analyysissä käytetyistä lääkkeiden yksikköhinnoista vähennettiin arvonlisäveron osuus (9 %), koska yhteiskunnan näkökulmasta tarkasteltuna verot ovat tulonsiirtoja, joihin ei liity todellista resurssien käyttöä.

Taulukko 12. Tutkimuksessa käytetyt triptaanien yksikköhinnat.

Vaikuttava aine	Vahvuus (mg)	Pakkauskoko	Hinta (sis. ALV), €/pakkaus	Hinta (ilm. ALV), €/tabl	Kauppanimi
Almotriptaani	12,5	9	62,26	6,30	Almogran
Eletriptaani	40	18	106,77	5,40	Relert
Naratriptaani	2,5	6	41,92	6,36	Naramig
Ritsatriptaani	10	18	144,95	7,33	Maxalt
Sumatriptaani	50	12	10,37	0,77	Useita geneerisiä tuotteita
	100	18	18,38	0,93	
Tsolmitriptaani	2,5	6	42,03	6,37	Zomig
	5	6	58,29	8,84	

Tutkimuksessa oletettiin yksinkertaistaen, että migreenikohtaukseen otetaan ainoastaan yksi triptaani-annos. Toisin sanoen, jos ensimmäisellä annoksella ei saada vastetta tai jos migreenipäänsärky uusiutuu, ei päänsärkyyn hoitoon käytetä lisälääkitystä (triptaani, kipulääke tms.).

Työajanmenetykset

Perusanalyysissa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi migreenikohtauksesta aiheutuneen työajanmenetyksen kustannukset, vaikka suomalaisissa kustannusvaikuttavuusanalyysissä ei tuotannonmenetyksiä ole yleensä huomioitu. Migreenilla on kuitenkin suora vaikutus työkykyyn, jonka vuoksi tuotannonmenetykset huomioitiin analyysissä yhtenä potentiaalisesti merkittävänä kustannusajurina. Migreenikohtauksen takia mahdollisesti menetetyt vapaa-ajan arvoja ei tutkimuksessa kuitenkaan huomioitu. Herkkyyksianalyysissa tulokset laskettiin myös pelkät lääkekustannukset huomioiden.

Työajanmenetysten laskemista varten tarvittiin tietoa siitä, kuinka suuri työajanmenetys yhdestä migreenikohtauksesta keskimäärin aiheutuu. Tässä tutkimuksessa keskimääräisenä työpäivän pituuden oletettiin olevan kahdeksan tuntia. Työajanmenetyksen arvioinnin teki haasteelliseksi se, että vain osa migreenikohtauksista ilmaantuu työajalla ja näin ollen työajanmenetyksen huomioiminen kaikkien kohtausten kohdalla yliarvioi syntyviä tuotannonmenetyksiä.

Migreenikohtauksen takia menetetyt työajan määrityksessä käytettiin apuna Suomen migreeniyhdistyksen jäsenille toteutetun seurantatutkimuksen (n = 338) tuloksia (Martikainen ym. 2003). Seurannassa mukana olleiden henkilöiden demografiset tiedot on kuvattu **taulukossa 13**.

Taulukko 13. Satunnaisotos Suomen migreeniyhdistyksen jäsenistä (n = 338) (Martikainen ym. 2003).

Muuttuja	Arvo
Sukupuoli, %	
Nainen	93
Mies	7
Ikä, vuotta (SD)	42,5 (11)
Koulutusjakauma, %	
Ei ammattikoulutusta	17
Koulutasoinen	22
Opistotasoinen	39
Ammatti- tai korkeakoulututkinto	22
Työllisyysjakauma, %	
Työssä	71
Työelämän ulkopuolella	29

Työajanmenetyksen arvioinnissa Martikaisen ja kumppaneiden (2003) tutkimuksessa käytettiin apuna seurannassa käytössä mukana ollutta MIDAS-kyselylomaketta (Steward ym. 1999), jonka avulla voidaan kartoittaa migreenin vaikeusaste ja vaikutus toimintakykyyn. Työajanmenetystä arviointiin kolmen seuraavan MIDAS-lomakkeen kysymyksen avulla:

1. Kuinka monena päivänä olit poissa töistä/koulusta päänsärkysi vuoksi? [töistä poissaolo]
2. Kuinka monena päivänä päänsärkysi rajoitti toimintaasi töissä/koulussa vähintään puoleen? [työteho –50 %]
3. Kuinka monena päivänä sinulla oli päänsärkyä? [kohtausten lkm]

Tutkimukseen osallistuneilla migreenipotilailla oli kolmen kuukauden aikana keskimäärin (SE) 19,3 (0,774) kohtausta, joista seurasi keskimäärin 0,82 (0,168) päivää töistä poissaoloa ja 6,18 (0,522) työpäivää alentuneella työteholla (Martikainen ym. 2003). Näiden tietojen perusteella arvioitu keskimääräinen migreenistä johtuva työajanmenetys (h) laskettiin käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$[\text{migreenistä johtuva työajanmenetys per kohtausta}] = \frac{[\text{töistä poissaolo}] / [\text{kohtausten lkm}] * 8 \text{ h} + 0,5 * ([\text{työteho} - 50 \%] / [\text{kohtausten lkm}] * 8 \text{ h})$$

Kaavan perusteella arvioitu työajanmenetys (keskimäärin 1,62 h) yhtä kohtausta kohden kuvaa tilannetta, jossa käytössä oleva triptaani-lääkitys ei anna vastetta. Arvio työajanmenetyksestä on hyvin samansuuntainen aikaisempien tutkimusten tulosten kanssa, joissa havaittu keskimääräinen työajanmenetys on ollut 1–1,5 h (Wells ja Steiner 2000, Wells ym. 2003, Dasbach ym. 2000).

Koska käytettävissä ei ollut tarkempaa tietoa, tuotannonmenetyskustannusten arvioinnissa jouduttiin käyttämään seuraavia oletuksia:

- Jos lääke ei anna vastetta kahden tunnin kuluessa sen ottamisesta, oletettiin tuotannonmenetykseksi 1,62 h.
- Jos potilas on särytön kahden tunnin kuluttua lääkkeen otosta eikä päänsärky uusiudu seuraavan 22 h kuluessa (S24), oletettiin tuotannonmenetyksen olevan 10 % tilanteesta, jossa lääkitys ei tehoa (0,1 x 1,62 h).
- Vastaavasti, jos potilas on särytön kahden tunnin kuluttua lääkkeen otosta, mutta kipua uusiutuu seuraavan 22 h tunnin kuluessa, oletettiin tuotannonmenetyksen olevan 50 % tilanteesta jossa lääkitys ei tehoa (0,5 x 1,62 h).

Yllä kuvatut oletukset jatkuvasta säryttömyydestä (S24) ja kohtauksen uusiutumista (Uus) vastaavat aikaisemmassa ruotsalaisessa kustannusvaikuttavuusanalyysissä (Ramsberg ja Henriksson 2007) tehtyjä oletuksia.

Työajanmenetyksestä aiheutuneet kustannukset laskettiin painottamalla menetetty työaika palkansaajan

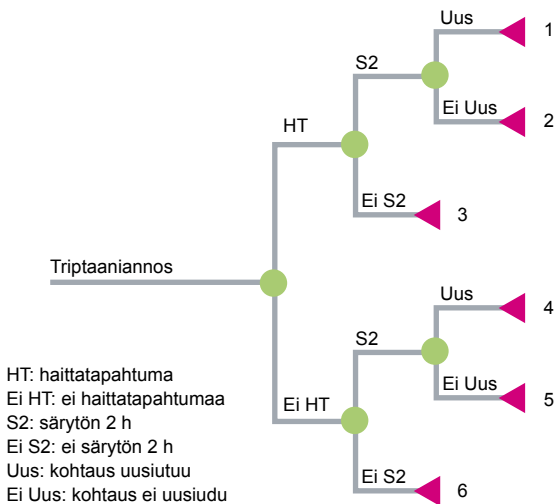
tuottavuuskustannuksella (Hujanen ym. 2008), jonka arviointiin olevan keskimäärin 16,20 €/h. Tuottavuuskustannus muutettiin vuoden 2009 rahaksi käyttämällä Tilastokeskuksen työvoimakustannusindeksiä.

Muut kustannukset

Perusanalyysissä kustannuksina huomioitiin triptaanien lääkekustannukset sekä työajan menetyksestä johtuvat epäsuorat kustannukset. Muita suoria terveydenhuollon kustannuksia ei huomioitu, sillä niiden oletettiin olevan yhteneviä kaikkien vertailtavien hoitojen kesken. Haittavaikutusten oletettiin olevan lieviä, eikä niiden oletettu aiheuttavan lisäkustannuksia.

3.2.4 Mallin kuvaus

Kuvassa 13 on havainnollistettu tutkimuksessa käytetty päätösanalyttinen päätöksentekopuu. Malli vastaa rakenteeltaan aiemmin julkaistussa tutkimuksessa käytettyä päätöksentekopuuta (Ramsberg ja Henriksson 2007).



Kuva 13. Triptaani-hoidon päätöksentekopuu.

Päätöksentekopuun avulla estimoitiin jokaiselle triptaanille keskimääräisten kustannusten odotusarvot. Tuotannonmenetyksistä aiheutuvat kustannukset saatiin painottamalla mallin jokainen (ehdollinen) polkutodennäköisyys siihen liittyvällä tuotannon menetyksellä ja sen arvioidulla kustannuksella. Odotusarvojen laskukaavat jokaiselle päätöksentekopuun polulle (1–6) on raportoitu **taulukossa 14**. Hoidon keskimääräinen kustannus saatiin laskemalla yhteen jokaisen polun tuotannonmenetyksen odotusarvot ja lisäämällä summaan analysoitavan triptaanin yksikköhinta.

Onnistuneesti hoidetun kohtauksen todennäköisyyttä kuvaa päätöksentekopuun polku 5 (jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia). Tämän polkutodennäköisyyden laskentakaava (kaava 1) on raportoitu kappaleessa 3.2.2.

Taulukko 14. Päätöksentekopuun avulla lasketut tuotannonmenetyksistä johtuvat kustannukset jokaiselle kuvan 12 päätöksentekopuun polulle.

Polku	Laskukaava, tuotannonmenetys (€)
1	$HT \times S2 \times Uus \times 0,5 \times 1,62 \text{ h} \times 16,20 \text{ €/h}$
2	$HT \times S2 \times (1 - Uus) \times 0,1 \times 1,62 \text{ h} \times 16,20 \text{ €/h}$
3	$HT \times [1 - S2] \times 1,62 \times 16,20 \text{ €/h}$
4	$(1 - HT) \times S2 \times Uus \times 0,5 \times 1,62 \text{ h} \times 16,20 \text{ €/h}$
5	$(1 - HT) \times S2 \times (1 - Uus) \times 0,1 \times 1,62 \text{ h} \times 16,20 \text{ €/h}$
6	$(1 - HT) \times (1 - S2) \times 1,62 \text{ h} \times 16,20 \text{ €/h}$

HT: haittatapahtuma; S2: särytön 2 h; Uus: uusiutuminen

3.2.4.1 Analyysissä käytetty ajanjakso ja diskontto-korko

Aikahorisontti määritettiin analyysissä lyhyeksi (24 h), koska analyysin kohteena olevat valmisteet ovat tarkoitettu akuutin migreenikohtauksen hoitoon, eivät profylaktiseen lääkitykseen. Valittu aikahorisontti vastasi myös aikaisemmissa tutkimuksissa käytettyjä aikahorisontteja. Koska tutkimuksessa analysoitiin lyhyen aikavälin kustannusvaikuttavuutta, ei kustannuksia tai vaikuttavuutta diskontattu.

3.2.4.2 Näkökulma

Tutkimuksessa käytettiin yhteiskunnallista näkökulmaa, joka huomii lääkekustannukset ja työajanmenetykseen liittyvät kustannukset (edellä raportoidut rajaukset huomioiden).

3.2.5 Kustannusvaikuttavuusanalyysin keskeisimmät oletukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysi perustui seuraaviin oletuksiin:

- Migreenikohtauksen vaikeusasteen takia triptaani-lääkitys on ensisijainen hoitovaihtoehto.
- Migreenikohtauksen hoitoon ei käytetä tulehduskipulääkettä, toista triptaani-annosta tai muuta lisälääkitystä.
- Migreenikohtauksen hoitoon käytettävän triptaanin annostelumuoto on tabletti.
- Suussa liukenevat tabletit vastaavat teholtaan tavallisia tabletteja.
- Geneeristen valmisteiden teho ja turvallisuus vastaavat alkuperäisellä valmisteella tehtyjen kliinisten tutkimusten tuloksia tehon ja turvallisuuden osalta.
- Migreenikohtauksen hoidon epäonnistuminen johtaa keskimäärin 1,62 tunnin työajanmenetykseen, kun huomioidaan, että ainoastaan osa kohtauksista alkaa työaikana.
- Migreenipotilaiden työllisyysaste on 100 %.

3.2.6 Tilastomenetelmät

Analyyseissä käytetty päätöksentekopuu rakennettiin ja analysoitiin R-tilasto-ohjelmistolla. Päätöksentekopuussa tarvittujen eri triptaanien tehoestimaatit eri vastemuuttujien suhteen saatiin suoraan verkostometanalyysin tulosaineistosta, jotka analyysia varten jatkokäsiteltiin R-tilasto-ohjelmalla. R-tilasto-ohjelman koodi on kuvattu liitteessä 11.

3.2.6.1 Herkkyysanalyysit

Kustanusvaikuttavuusmallin muuttujiin liittyvää parametripävarmuutta mallinnettiin simuloinnilla, jossa yksittäisiin malliparametreihin liittyvän epätarkkuuden kuvaamiseen käytettiin todennäköisyysjakaumia. Lääkekustannuksiin ei oletettu liittyvän parametripävarmuutta, joten ne määriteltiin kiinteiksi piste-estimaateiksi. Työstäpoissaoloaineistoa tarkasteltaessa havaittiin, että aineistossa oli yksittäisiä potilaita, joilla oli suuri määrä työstäpoissaoloja, joka vinoutti jakaumaa merkittävästi oikealle. Tämän vuoksi työajanmenetyksen oletettiin noudattavan gammajakaumaa, koska se ei voi saada negatiivisia arvoja ja sen jakauma on oikealle vinoutunut.

Mallin parametreihin liittyvää epävarmuutta havainnollistettiin käyttäen apuna multinomiaalista kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrää (CEAC) ja kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssrintamaa (CEAF). Nämä käyrät kuvaavat eri hoitovaihtojen todennäköisyyden olla kustannusvaikuttavimpia vaihtoehtoja eri maksuhalukkuuden tasoilla käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella arvioituna. (Barton ym. 2008) Mallin rakenteeseen, yksikköhintoihin ja erilaisten vastemuuttujien käyttöön liittyvää epävarmuutta arviointiin determinististen herkkyysanalyysien avulla.

3.3 Tulokset

3.3.1 Perusanalyysin tulokset

Suurin osuus kokonaiskustannuksista aiheutui työajanmenetyksestä (taulukko 15). Sumatriptaani 50 mg ja 100 mg olivat sekä yksikköhinnaltaan että kokonaiskustannuksiltaan edullisimmat triptaanit. Sumatriptaanien jälkeen halvin hoitovaihtoehto on eletriptaani 40 mg. Kokonaiskustannuksiltaan kallein oli puolestaan naratriptaani 2,5 mg. Sumatriptaani 100 mg:n verrattuna kaikki muut hoidot ovat suurella todennäköisyydellä (94 %–100 %) kokonaiskustannuksilta kalliimpia vaihtoehtoja. On syytä huomata, että tämä todennäköisyys tulkinta eroaa taulukon 15 tulosten pohjalta tehtävistä päätelmistä, koska kustannuserojen todennäköisyyksien estimoinnissa on huomioitu hoitovaihtoehtojen väliset korrelaatorakenteet.

Tutkimuksen primaarivastemuuttujan (S24EH) perusteella tarkastellen kolme vaikuttavinta valmistetta olivat eletriptaani 40 mg, ritsatriptaani 10 mg ja sumatriptaani 50 mg (taulukko 15). Eletriptaani on muihin triptaaneihin verrattuna suurella todennäköisyydellä (~100 %) teholtaan parempi.

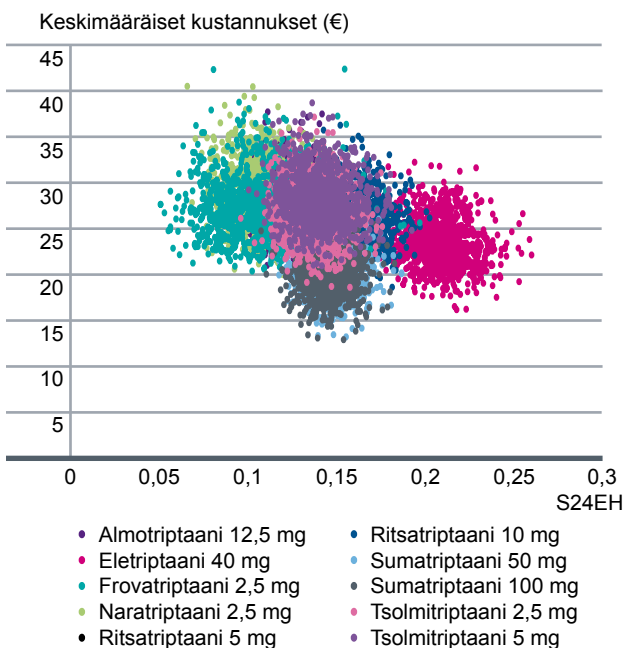
Taulukosta 15 nähdään myös, että sumatriptaani 100 mg dominoi eli on vaikuttavampi ja halvempi kuin muut triptaanit, lukuun ottamatta suma- (50 mg), ritsa- ja eletriptaaneja, jotka ovat (piste-estimaattiarvoja tarkastellen) kalliimpia mutta vaikuttavampia kuin sumatriptaani 100 mg. Eletriptaani puolestaan dominoi ritsatriptaania, koska se on halvempi ja vaikuttavampi kuin ritsatriptaani. Sumatriptaani 50 mg on dominoitu "laajennetun dominanssin" -periaatteen mukaisesti, koska ICER-estimaatin arvo on suurempi (eli kustannusvaikuttavuus on huonompi) siirryttäessä sumatriptaani 100 mg:n käytöstä sumatriptaani 50 mg:n käyttöön (225 €/S24EH) kuin siirryttäessä suoraan eletriptaanin

Taulukko 15. Perusanalyysin tulokset. Triptaanit on järjestetty vaikuttavuuden mukaan käänteiseen järjestykseen. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on laskettu käyttäen keskiarvoestimaatteja.

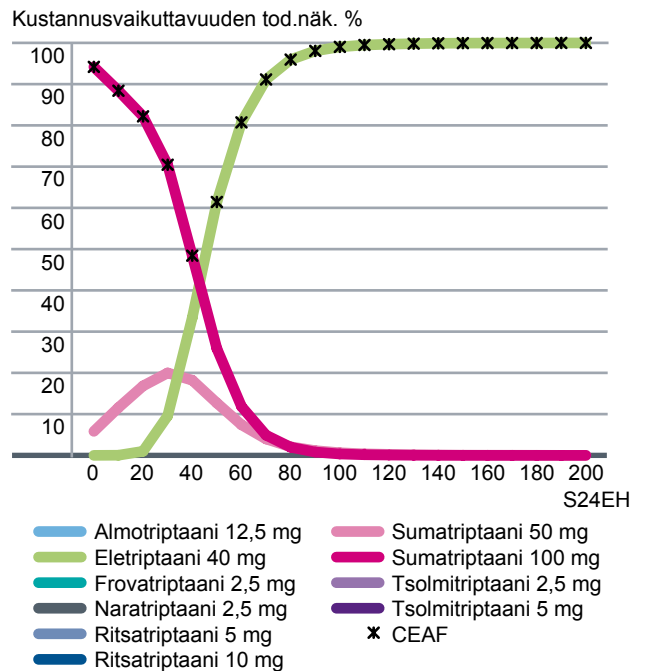
Triptaani	Annos	Kustannukset			Vaikuttavuus			ICER
	mg	€ Keskiarvo	95 % CrI		S24EH, Keskiarvo	95 % CrI		ΔC/ΔE
Frovatriptaani	2,5	27,46	21,72	34,72	10,8 %	6,8 %	15,6 %	Dominoitu
Naratriptaani	2,5	28,91	23,10	36,15	11,1 %	8,1 %	14,5 %	Dominoitu
Almotriptaani	12,5	27,66	22,22	34,49	12,7 %	10,5 %	15,1 %	Dominoitu
Tsolmitriptaani	2,5	26,81	21,56	33,36	13,7 %	11,6 %	16,1 %	Dominoitu
Tsolmitriptaani	5	28,46	23,41	34,78	14,1 %	11,6 %	16,9 %	Dominoitu
Sumatriptaani	100	20,86	15,75	27,25	14,5 %	12,6 %	16,7 %	Referenssi
Sumatriptaani	50	21,31	16,06	27,90	14,7 %	12,6 %	16,9 %	Laajennettu dominanssi
Ritsatriptaani	10	26,37	21,48	32,46	16,2 %	13,8 %	18,7 %	Dominoitu
Eletriptaani	40	23,64	18,94	29,52	20,9 %	18,2 %	23,9 %	43,65

käyttöön (43,65 €/S24EH). Toisin sanoen, siirtyminen suoraan sumatriptaani 100 mg:sta eletriptaaniin tuottaa enemmän lisäterveyshyötyjä suhteessa aiheutuviin lisäkustannuksiin kuin siirtyminen pienempään annosvahvuuteen. Eletriptaanilla saavutettu lisä-S24EH (jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia) maksaa noin 44 €. Näin ollen, jos yhdestä migreenikohtauksesta, joka on onnistuttu hoitamaan säryttömäksi ilman haittatapahtumia, ollaan valmiita maksamaan vähintään 44 €, niin eletriptaania voidaan pitää yhteiskunnan näkökulmasta kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehdona.

Hoitovaihtoehtojen välillä olevien pienien erojen vuoksi on pelkän piste-estimaattitarkastelun lisäksi tärkeää kiinnittää huomiota kustannus- ja vaikuttavuusestimaatteihin (ja niiden perusteella estimoituun ICER-estimaattiin) liittyvään epävarmuuteen. Kuvassa 14 on havainnollistettu kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin liittyvää epävarmuutta MCMC-simuloinnin tuloksista muodostettujen hajontapilvien avulla. Hajontapilvet kuvaavat yksittäisten hoitovaihtojen kustannus- ja vaikuttavuusestimaattien yhteisvaihtelua, joka syntyy parametripävarmuudesta johtuen. Hajontapilvien päällekkäisyydestä voidaan päätellä, että hoitovaihtoehtojen ICER-estimaatteihin liittyy merkittävää parametripävarmuutta. Tästä syystä **kuvassa 15** on esitetty kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät ja -rintama, jotka kertovat, millä todennäköisyydellä eri triptaanit tai niiden vahvuudet ovat kustannusvaikuttavia tietyllä maksuhalukkuuden tasolla (€/S24EH), kun huomioidaan käytettävissä oleva tutkimusnäyttö ja sen tarkkuus.



Kuva 14. Kustannus- ja vaikuttavuusestimaattien (S24EH) yhteisvaihtelun hajontapilvet eri triptaaneilla kustannusvaikuttavuustasolla.



Kuva 15. Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrät, jotka kuvaavat, millä todennäköisyydellä kukin yksittäinen triptaani tai vahvuus on kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden funktiona (€/S24EH). Kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyysskäyrä (CEAF) kuvaa optimaalisten hoitovaihtoehtojen muodostaman rintaman maksuhalukkuuden funktiona.

Kuvasta 15 nähdään, että maksuhalukkuuden (€/S24EH) ollessa välillä 0 €–44 €, on sumatriptaani 100 mg:lla suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto käytettävissä olevan tutkimusnäytön perusteella tarkasteltuna. Yhteiskunnan maksuhalukkuuden ylittäessä 44 €/S24EH on eletriptaanilla suurin todennäköisyys olla kustannusvaikuttavin triptaani akuutin migreenikohtauksen hoidossa. Muiden triptaanien kustannusvaikuttavuuden todennäköisyys on hyvin alhainen riippumatta valitusta maksuhalukkuuden tasosta.

3.3.2 Yksisuuntaiset herkkyysanalyysit

Eri muuttujien vaikutusta analyysin lopputulokseen tarkasteltiin perusanalyysissa käytetyn probabilistisen herkkyysanalyysin lisäksi useiden yksisuuntaisten herkkyysanalyysien avulla. **Taulukossa 16** on esitetty herkkyysanalyysin tulokset, jossa vastemuuttujana käytettiin ”särytön kahden tunnin kohdalla” (S2). Herkkyysanalyysin tulokset eivät poikkea perusanalyysin tuloksista vastemuuttujan muuttamisesta huolimatta, joten analyysin tulokset eivät ole herkät tälle muutokselle.

Taulukko 16. Triptaanien kustannusvaikuttavuus, kun vastemuuttujana on säryttömien osuus kahden tunnin kohdalla (S2).

Triptaani	Annos	Kustannukset			Vaikuttavuus			ICER
	mg	€, Keskiarvo	95 % CrI		S2, Keskiarvo	95 % CrI		ΔC/ΔE
Naratriptaani	2,5	28,91	23,10	36,15	17,8 %	13,3 %	22,8 %	Dominoitu
Frovatriptaani	2,5	27,46	21,72	34,72	21,0 %	15,1 %	28,1 %	Dominoitu
Almotriptaani	12,5	27,66	22,22	34,49	24,8 %	21,4 %	28,4 %	Dominoitu
Sumatriptaani	50	21,31	16,06	27,90	28,1 %	25,1 %	31,2 %	Dominoitu
Tsolmitriptaani	2,5	26,81	21,56	33,36	29,1 %	25,5 %	33,0 %	Dominoitu
Sumatriptaani	100	20,86	15,75	27,25	31,6 %	28,4 %	34,9 %	Referenssi
Tsolmitriptaani	5	28,46	23,41	34,78	32,5 %	28,1 %	37,2 %	Dominoitu
Ritsatriptaani	10	26,37	21,48	32,46	37,3 %	33,5 %	41,1 %	Dominoitu
Eletriptaani	40	23,64	18,94	29,52	38,8 %	34,9 %	42,9 %	38,77

Taulukko 17. Triptaanien kustannusvaikuttavuus, kun kustannuksissa huomioitu pelkät lääkekustannukset.

Triptaani	Annos	Kustannukset	Vaikuttavuus			ICER
	mg	€, Keskiarvo	S24EH, Keskiarvo	95 % CrI		ΔC/ΔE
Frovatriptaani	2,5	5,44	10,8 %	6,8 %	15,6 %	Dominoitu
Naratriptaani	2,5	6,36	11,1 %	8,1 %	14,5 %	Dominoitu
Almotriptaani	12,5	6,30	12,7 %	10,5 %	15,1 %	Dominoitu
Tsolmitriptaani	2,5	6,37	13,7 %	11,6 %	16,1 %	Dominoitu
Tsolmitriptaani	5	8,84	14,1 %	11,6 %	16,9 %	Dominoitu
Sumatriptaani	100	0,93	14,5 %	12,6 %	16,7 %	Dominoitu
Sumatriptaani	50	0,77	14,7 %	12,6 %	16,9 %	Referenssi
Ritsatriptaani	10	7,33	16,2 %	13,8 %	18,7 %	Dominoitu
Eletriptaani	40	5,40	20,9 %	18,2 %	23,9 %	73,93

Taulukossa 17 on esitetty, miten kustannusvaikuttavuus-analyysin tulokset muuttuvat, kun analyysissä huomioidaan kustannuksina ainoastaan lääkekustannukset, tai kun analyysissä huomioidaan koko lääkepakkauksen ostamisesta syntyvä todellinen kustannus, ei pelkästään yhden tabletin kustannusta. Kun analyysissä huomioidaan pelkät lääkekustannukset, on sumatriptaani 50 mg halvin vaihtoehto. Siirtyminen halvimmasta (sumatriptaani 50 mg) vaihtoehdosta kalliimpaan mutta vaikuttavampaan hoitoon (eletriptaani 40 mg) maksaa keskimäärin 74 € yhtä lisä-S24EH kohden.

Perusanalyysissä oletettiin työssäkäyvien migreenipotilaiden osuuden olevan 100 %. Tehdyn oletuksen vaikutusta analyysin tuloksiin tarkasteltiin herkkyysoanalyysin avulla, jossa työssäkäyvien osuudeksi oletettiin 71 %, joka on sama kuin aikaisemmassa seurantatutkimuksessa havaittu työssäkäyvien osuus (Martikainenym. 2003). Työssäkäynnin osuuden muuttaminen ei kuitenkaan

vaikuttanut lopputuloksiin merkittävästi. Sumatriptaani 100 mg säilyi halvimpänä ja vaikuttavimpana vaihtoehtona, lukuun ottamatta eletriptaania, joka oli kalliimpi ja vaikuttavampi. Siirtyminen sumatriptaanista eletriptaanin maksaa työssä käyvien osuuden muuttamisen jälkeen keskimäärin 45,57 € yhtä lisä-S24EH kohden, kun vastaava luku perusanalyysissä oli 43,65 €.

Perusanalyysin tulosten herkkyyttä tutkittiin lopuksi myös käyttämällä vaikuttavuuden (S24EH) arvioinnissa Ferrarin ja kumppaneiden (2001, 2002) raportoimia keskiarvoestimaatteja (**taulukko 2**). Kustannukset laskettiin kuitenkin kuten perusanalyysissä. Sumatriptaani 100 mg säilyi tässäkin herkkyysoanalyysissä perusvaihtoehtona. Sumatriptaania kalliimpia ja vaikuttavampia hoitovaihtoehtoja ovat eletriptaani 40 mg ja ritsatriptaani 10 mg. Eletriptaani dominoi muita hoitovaihtoehtoja, ja sumatriptaani 50mg on dominoitu "laajennettu dominanssi" -periaatteen mukaisesti.

3.4 Pohdinta

Suomessa tyypillinen triptaani-lääkityksen käyttäjä on noin 40-vuotias nainen, jolla on käytössään sumatriptaani akuuttien migreenikohtausten hoitamista varten. Kustannusvaikuttavuusanalyysia varten toteutetussa järjestelmällisessä kirjallisuuskatsauksessa potilaiden painotettu keski-ikä oli 40 vuotta ja heistä noin 84 % oli naisia. Näin ollen, todellisten käyttäjien ja tutkimuspotilaiden keski-ikä (40,9 vs. 39,9) ja sukupuolijakauma (81,7 % vs. 84 % naisia) vastaavat hyvin toisiaan, mikä parantaa tutkimuksen tulosten yleistettävyyttä todelliseen käyttäjäpopulaatioon. Myös triptaanien todelliset käyttösuudet ovat samankaltaiset tutkimuksen johtopäätösten kanssa, sillä vuonna 2009 suurin osa Kelan korvaamista triptaanitableista oli sumatriptaania (44,2 %), ritsatriptaania (17,4 %) ja eletriptaania (12,1 %). Tästä voidaan päätellä, että voimavarojen käyttö on jo tällä hetkellä kohdentunut suhteellisen hyvin kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta tarkasteltuna. Toteutetun verkostometa-analyysin tulokset vahvistavat Käypä Hoito -suositusten (2008) johtopäätöksen triptaanien välisistä pienistä tehoeroista (vastemuuttujan määrittelystä riippumatta) ja tulokset ovat suurelta osin myös hyvin samansuuntaisia Ferrarin ym. (2002) meta-analyysin tulosten kanssa.

Kustannusvaikuttavuusanalyysissa sumatriptaani 100 mg ja eletriptaani 40 mg dominoivat kaikkia muita vertailussa mukana olleita triptaaneja ja annosvaihtoehtoja. Jos yhteiskunnan maksuhalukkuus on alle 44 € per onnistunut hoito (S24EH), on sumatriptaani 100 mg todennäköisimmin kustannusvaikuttavin hoitovaihtoehto. Perusanalyysissä sumatriptaani 100 mg:n ja eletriptaani 40 mg:n välinen ICER on 43,65 € per onnistuneesti hoidettu migreenikohtaus. Analyysin tulosten perusteella on epätodennäköistä (< 1 %), että muut kuin sumatriptaani (50 mg ja 100 mg) tai eletriptaani olisivat kustannusvaikuttavia millään maksuhalukkuuden tasolla nykyisen tutkimusnäytön perusteella arvioituna.

Tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on syytä huomioida analyysiin liittyvät rajoitukset. Ensinnäkin, tutkimusnäytön yhdistämisessä käytetty verkostometa-analyysi nojaa vahvasti menetelmäosiossa kuvattuihin perusoletuksiin, joista suurin osa koskee myös perinteisiä meta-analyysimenetelmiä. Epäsuoran vertailun osalta keskeinen lähtökohtaus on se, että epäsuorassa vertailussa käytettävät tutkimukset ovat riittävän samankaltaisia tulosmuuttujan suuruutta muovaavien kliinisten ja metodologisten tekijöiden suhteen. Verkostometa-analyysin osalta keskeinen oletus on tutkimusnäytön yhtäpitävyysoletus, joka mahdollistaa sen, että verkostometa-analyysissa voidaan yhdistää sekä suoraa että epäsuoraa vertailutietoa. Verkostometa-analyysia toteutettaessa edellä mainittuihin oletuksiin on syytä kiinnittää erityistä huomiota, sillä näiden oletusten näiden oletusten voimassa olemattomuus voi johtaa harhaisiin vaikutusta kuvaaviin estimaatteihin ja väärin johtopäätelmiin vertailtavien hoitojen suhteellisesta tehosta (Song ym. 2009). Toiseksi, tutkimuksessa on huomioitu ainoastaan

triptaanien kustannukset sekä akuuttiin migreenikohtaukseen liittyvä työajanmenetys. Erot muissa kustannuksissa, kuten migreenin hoitoon tai triptaanien haittatapahtumiin liittyvässä terveyspalvelujen käytössä, oletettiin marginaalisiksi eri triptaanien välillä eikä niitä siksi sisällytetty analyysiin. Kolmanneksi, on epävarmaa, onko perusanalyysissä käytetty jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia (S24EH) paras triptaani-lääkityksen vaikuttavuuden mittari. Sen käyttöä puolustavat kuitenkin tutkimukset, joiden mukaan potilaat preferoivat nopeaa kivun lievittymistä ja pientä säryn uusiutumisen todennäköisyyttä mutta samalla myös vähäisiä lääkkeen aiheuttamia haittoja (Lipton ym. 2004, Davies ym. 2000, Gallagher ja Kunkel 2003). Neljänneksi, euroa per onnistuneesti hoidettu kohtaus (S24EH) inkrementaalisen kustannusvaikuttavuussuhteen (ICER) mittana on hankalasti tulkittavissa. Lisäksi tällaisille sairaus-spesifisille vaikuttavuuden määritelmille ei ole olemassa suuntaa-antavia arvioita hyväksyttävistä maksuhalukkuuden tasoista eli toisin sanoen siitä, paljonko kalliimmalla ja tehokkaammalla hoidolla saavutettu lisähyöty saisi maksaa (vrt. €/QALY raja-arvo). Toisaalta, on todettava, että esimerkiksi QALY-muutosten määrittely on hyvin haasteellista johtuen tarkastelun kohteena olevan sairauden luonteesta.

Rajoituksista huolimatta analyysi sisältää kuitenkin monia vahvuuksia, jotka lisäävät analyysin uskottavuutta. Ensinnäkin, arvioinnin tueksi on pyritty kokoamaan järjestelmällisesti kaikki arvioinnin kannalta relevantti tutkimusnäyttö, erityisesti triptaanien tehon ja turvallisuuden osalta. Toiseksi, malliparametreihin liittyvää epävarmuutta on pyritty hallitsemaan probabilistisen herkkyyshanalyysin keinoin, jolloin on mahdollista huomioida kaikkiin mallin parametreihin liittyvä epävarmuus samanaikaisesti. Probabilistinen lähestymistapa bayesilaisen tilastotieteen kontekstissa puolestaan on mahdollistanut suorien todennäköisyystulkintojen tekemisen, jolloin on mahdollista esimerkiksi arvioida, millä todennäköisyydellä tietty hoito on kustannusvaikuttava, kun huomioidaan kaikki käytettävissä oleva tutkimusnäyttö ja yhteiskunnan maksuhalukkuus lisäterveyshyödyistä.

3.5 Johtopäätökset

Triptaanien kliiniset tehoerot ovat toteutetun järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen ja verkostometa-analyysin perusteella pieniä. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella tulisi geneerisen sumatriptaanin olla ensisijainen hoitovaihtoehto potilaille, joille triptaani-lääkitys määrätään ensimmäisen kerran. Ellei sumatriptaani sovi potilaalle, on tällöin kustannusvaikuttavuuden näkökulmasta optimaalisinta kokeilla eletriptaani 40 mg kohtauksen hoidossa. Tällöin oletuksena kuitenkin on se, että yhteiskunnan maksuhalukkuus yhtä onnistuneesti hoidettua kohtauskohden ylittää 44 €. Tulevaisuudessa esimerkiksi viitehintajärjestelmän aiheuttama hintakilpailu ja patenttisuojien aikojen päätyminen voivat aiheuttaa muutoksia arvioinnin tuloksiin ja johtopäätöksiin.

LÄHTEET

- Adelman JU, Belsey J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: Number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm.* 2003;9(1):45–52.
- Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol.* 2005; 12 Suppl 1:1–27.
- Aromaa A, Koskinen S, toim. Terveys ja toimintakyky Suomessa: Terveys 2000 -tutkimuksen perustulokset. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B3/2002. Helsinki 2002.
- Barton GR, Briggs AH, Fenwick EA. Optimal cost-effectiveness decisions: the role of the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF), and the expected value of perfection information (EVPI). *Value Health.* 2008;11:886–97.
- Belsey J. The clinical and financial impact of oral triptans – an updated meta-analysis. *J Med Econ.* 2002;5:79–89.
- Belsey JD. Cost effectiveness of oral triptan therapy: A trans-national comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(5):659–69.
- Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology.* 2006;67(2):246–51.
- Bigal M, Lipton R. The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine. *Neurol Clin.* 2009;27:321–34.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50:683–91.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ.* 2005;331:897–900.
- Dasbach EJ, Carides GW, Gerth WC, Santanello NC, Pigeon JG, Kramer. Work and productivity loss in the rizatriptan multiple attack study. *Cephalalgia.* 2000;20(9):830–4.
- Davies GM, Santanello N, Lipton R. Determinants of patient satisfaction with migraine therapy. *Cephalalgia.* 2000;20(6):554–60.
- Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: A meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001;358(9294):1668–75.
- Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: Detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia.* 2002;22(8):633–58.
- Färkkilä M. Migreeni. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2009. [Siteerattu 28.1.2009]. www.terveysportti.fi
- Gallagher RM, Kunkel R. Migraine medication attributes important for patient compliance: concerns about side effects may delay treatment. *Headache.* 2003;43(1):36–43.
- Gawel MJ, Worthington I, Maggiano A. A systematic review of the use of triptans in acute migraine. *Can J Neurol Sci.* 2001;28(1):30–41.
- Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, ym. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess.* 2005;9(26):1–134.iii-iv.
- Gori S, Morelli N, Acuto G, Caiola F, Iudice A, Murri L. A pharmacoeconomic evaluation of oral triptans in the treatment of migraine in Italy. *Minerva Med.* 2006;97(6):467–77.
- Gracia Naya M. Cost effectiveness of treatment with triptanes in Spain. *Rev Neurol.* 2001;33(10):921–4.
- Gracia-Naya M, Rejas Gutierrez J, Latorre Jimenez A, Gonzalez Garcia P. Economic evaluation of acute migraine attack treatment with triptans in Spain. *Neurologia.* 2005;20(3):121–32.
- Hedberg N, Ramsberg J. Slutraport: Genomgången av läkemedel vid migrän. Stockholm: Lakemedelsformansnamnden (LFN) 2005.
- Heistaro S, toim. Menetelmäraportti. Terveys 2000 -tutkimuksen toteutus, aineisto ja menetelmät. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B6/2005. Helsinki 2005.
- Higgins JP, Whitehead A. Borrowing strength from external trials in a meta-analysis. *Stat Med.* 1996;15:2733–49.
- Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1* [päivitetty syyskuussa 2009]. The Cochrane Collaboration 2009. www.cochrane-handbook.org.
- Honkasalo ML, Kaprio J, Heikkilä K, Sillanpää M, Koskenvuo M. A population-based survey of headache and migraine in 22,809 adults. *Headache.* 1993;33(8):403–12.
- Hujanen T, Kapiainen S, Tuominen U, Pekurinen M. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2006. Stakes, Työpapereita 3/2008. Helsinki 2008.
- Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354–61.
- Kelman L, Von Seggern RL. Using patient-centered endpoints to determine the cost-effectiveness of triptans for acute migraine therapy. *Am J Ther.* 2006;13(5):411–7.
- Koskinen S, Kestilä L, Martelin T, Aromaa A, toim. Nuorten aikuisten terveys. Terveys 2000 -tutkimuksen perustulokset 18–29-vuotiaiden terveydestä ja siihen liittyvistä tekijöistä. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B7/2005. Helsinki 2005.
- Lipton RB, Liberman J, Cutrer FM, Goadsby PJ, Ferrari M, Dodick DW, ym. Treatment preferences and the selection of acute migraine medications: results from a population-based survey. *J Headache Pain.* 2004;5:123–60.
- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68(5):343–9.
- Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004;23:3105–24.
- Lääkelaitos, Kansaneläkelaitos. Suomen Lääketilastot vuosilta 1995–2008. Helsinki 1996–2009.
- Martikainen J, Färkkilä M, Kallela M. Migreenin aiheuttama haitta ja lääkähoidon kustannukset Suomessa. *Suom Lääkäril.* 2003;58(4):379–83.
- Membe S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for Acute Migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness [Technology report no 76]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2007.
- Migreeni. Käypä Hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseura Duodecim ja Suomen Neurologinen yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomen lääkäriseura Duodecim 2008 [päivitetty 18.9.2008]. www.kaypahoito.fi.
- Mullins CD, Weis KA, Perfetto EM, Subedi PR, Healey PJ. Triptans for migraine therapy: A comparison based on number needed to treat and doses needed to treat. *J Manag Care Pharm.* 2005;11(5):394–402.
- Mullins CD, Subedi PR, Healey PJ, Sanchez RJ. Economic analysis of triptan therapy for acute migraine: A medicare perspective. *Pharmacotherapy.* 2007;27(8):1092–101.

Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: a clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia*. 1981;1(2):99–107

Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: Quantitative systematic review. *Pain*. 2002;97(3):247–57.

Perfetto EM, Weis KA, Mullins CD, Subedi P, Healey PJ S. An economic evaluation of triptan products for migraine. *Value Health*. 2005;8(6):647–55.

Ramsberg J, Henriksson M. The cost-effectiveness of oral triptan therapy in Sweden. *Cephalalgia*. 2007;27(1):54–62.

Rantala A, Sumanen M, Mattila K. Työikäisten suomalaisten migreeni. *Yleislääkäri*. 2007;22(4):20–5.

Reeder CE, Steadman S, Goldfarb SD. Economic comparison of oral triptans for management of acute migraine: Implications for managed care. *Am J Manag Care*. 2002;8(3 Suppl):S80–4.

Saarni SI, Härkänen T, Sintonen H, Suvisaari J, Koskinen S, Aromaa A, ym. The impact of 29 chronic conditions on health-related quality of life: A general population survey in Finland using 15D and EQ-5D. *Qual Life Res*. 2006;15(8):1403–14.

Sillanpää M, Andlin-Sobocki P, Lönnqvist J. Costs of brain disorders in Finland. *Acta Neurol Scand*. 2008;117(3):167–72.

Slof J, Badia X, Magaz S, Lainez M, Galvan J, Heras J. Cost-efficacy of oral triptans in the treatment of acute migraine. *J Med Econ*. 2005;8:27–43.

Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, ym. An international study to assess reliability of the migraine disability assessment (MIDAS) score. *Neurology*. 1999;53(5):988–94.

Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):333–45.

Stovner LJ, Andree C, Eurolight Steering Committee. Impact of headache in Europe: A review for the eurolight project. *J Headache Pain*. 2008;9(3):139–46.

Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.

Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:753–67.

Thompson M, Gawel M, Desjardins B, Ferko N, Grima D. An economic evaluation of rizatriptan in the treatment of migraine. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(8):837–50.

Wells NE, Steiner TJ. Effectiveness of eletriptan in reducing time loss caused by migraine attacks. *Pharmaco-economics*. 2000;18(6):557–66.

Wells N, Hettiarachchi J, Drummond M, DPhil M, Carter D, Parpia T, ym. A cost-effectiveness analysis of eletriptan 40 and 80 mg versus sumatriptan 50 and 100 mg in the acute treatment of migraine. *Value Health*. 2003;6(4):438–47.

Williams P, Reeder CE. Cost-effectiveness of almotriptan and rizatriptan in the treatment of acute migraine. *Clin Ther*. 2003;25(11):2903–19.

Williams P, Reeder CE. A comparison of the cost-effectiveness of almotriptan and sumatriptan in the treatment of acute migraine using a composite efficacy/tolerability end point. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(3):259–65.

Zhang L, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of rizatriptan and sumatriptan versus Cafergot in the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2005;19(7):635–42.

KIRJOITTAJIEN SIDONNAISUUDET

Janne Martikainen

Toiminut luennoitsijana ja kouluttajana lääketeollisuuden ja Lääketietokeskuksen järjestämässä koulutustilaisuuksissa. Osakkaana terveystalous- ja vaikuttavuustutkimispalveluita tarjoavassa yrityksessä (ESIOR Oy).

Christian Asseburg

Toimii tilastoasiantuntijana terveystalous- ja vaikuttavuustutkimispalveluita tarjoavassa yrityksessä (ESIOR Oy).

Piia Peura

Saanut palkkion konsultoinnista ESIOR Oy:ltä ja ollut mukana statiini- en kustannusvaikuttavuutta käsittelevässä tutkimusprojektissa, jonka rahoitukseen osallistui lääkeyritys (Astra Zeneca Oy).

Tuija Oksanen

Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Juha Turunen

Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

Timo Purmonen

Saanut asiantuntijapalkkioita seuraavilta yrityksiltä: Pfizer Oy, Farenta Oy, Parioforma Ltd. Saanut tutkimusapurahaa Lääketeollisuuden Tutkimussätiöltä.

Vesa Kiviniemi

Ei ilmoitettuja sidonnaisuuksia

LIITTEET

LIITE 1. Ferrarin ja kumppaneiden kirjallisuuskatsauksessa käytetyt sisäänottokriteerit.

- Randomized, double-blind, controlled (placebo or active comparator) clinical trial
- Treatment of moderate or severe migraine attacks within 8 h of onset, in migraineurs (18-65 years of age) defined according to the International Headache Society (IHS) criteria
- Treatment with an oral triptan at a recommended clinical dose
- Measurement of the headache on the fourpoint pain scale

LIITE 2. Hakustrategiat.

PubMed-hakustrategia 18.6.2010

	Hakulauseke	Rajoitus	Löydetyt artikkelit
#25	#23 AND #24	Publication Date from 2000 to 2010	772
#24	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	Publication Date from 2000 to 2010	20 389
#23	#22	Publication Date from 2000 to 2010	159 253
#22	(randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))		298 540
#20	frovatriptan* OR migard OR frova OR Miguard		225
#19	zolmitriptan* OR zomig OR flezol OR zomigoro OR zomigon OR Asco-Top		442
#18	rizatriptan OR maxalt OR rizalief OR rizalt OR rizaliv		367
#17	naratriptan* OR amerge OR naramig OR colatan OR antimigrin OR naragan		246
#16	eletriptan* OR relpax OR relert OR relepax		218
#15	almotriptan* OR almogran OR axert OR almotrex		197
#14	sumatriptan* OR imigran* or imitrex OR sumatran OR suminat OR micranil OR suvulan OR migril OR sumax OR liotrex OR somatran OR imiject OR sumigrene OR diletan OR arcoiran OR dolmigral OR novelian		2 584
#13	triptan* OR triptans		75 925

Cochrane-hakustrategia 19.6.2010

	Hakulauseke	Rajoitus	Löydetyt artikkelit
#1	(sumatriptan* OR almotriptan* OR eletriptan* OR naratriptan* OR rizatriptan* OR zolmitriptan* OR frovatriptan*):ti,ab,kw		728
#2	MeSH descriptor Sumatriptan explode all trees		330
#3	(#1 OR #2)	from 2000 to 2010	390

Scopus-hakustrategia 19.6.2010

	Hakulauseke	Löydetyt artikkelit
#1	((TITLE-ABS-KEY(triptan* OR triptans)) OR (TITLE-ABS-KEY(sumatriptan* OR imigran* OR imitrex OR somatran OR suminat OR micranil OR suvulan OR migril OR sumax OR liotrex OR somatran OR imiject OR sumigrene OR diletan OR arcoiran OR dolmigral OR novelian)) OR (TITLE-ABS-KEY(almotriptan* OR almogran OR axert OR almotrex)) OR (TITLE-ABS-KEY(eletriptan* OR relpax OR relert OR relepax))) OR ((TITLE-ABS-KEY(naratriptan* OR amerge OR naramig OR colatan OR antimigrin OR naragan)) OR (TITLE-ABS-KEY(rizatriptan OR maxalt OR rizalief OR rizalt OR rizaliv)) OR (TITLE-ABS-KEY(zolmitriptan* OR zomig OR flezol OR zomigoro OR zomigon OR ascotop)) OR (TITLE-ABS-KEY(frovatriptan* OR migard OR frova OR miguard))) AND (TITLE-ABS-KEY("randomized controlled trial" OR randomized AND controlled AND trial) AND PUBYEAR AFT 1999)	603

LIITE 3. WinBUGS / OpenBUGS -koodi verkostometa-analyysia varten.

```

model {
# Binomiaalinen vastemuuttuja-aineisto: r ja n
# NT: Lääkkeiden lkm, NS: Tutkimusten lkm,
# NO: Vastemuuttujien lkm
# ND: Potilaiden lkm
# XT, XS, XO: indices of length ND detailing what the outcome is.

for (i in 1:ND) {
  r[i]~dbin(pred[i],n[i])
  pred[i]<-p[XS[i],XO[i],XT[i]]
}
# Tutkimuskohtaisten vastemuuttujien estimointi, NS tutkimusta

for (i in 1:NS) {
  los[,1:NO]~dmnorm(mu[,Omega[,.]])
  for (j in 1:NO) {
    for (k in 1:NT) {
      logit(p[,j,k]) <- los[,j]+ inprod(A[,k],tx[((j-1)*(NT-1)+1):(j*(NT-1))])
    }
  }
}

# Priorijakaumat: Vague priors on all the baselines and tx effects
for (i in 1:NO) {
  mu[i]~dnorm(0,0.001) # Random effects -> los
}
for (i in 1:(NO*(NT-1))) {
  tx[i]~dnorm(0,0.0001) # Fixed effects.
}

# Variance-covariance matrix for the baselines,
for (i in 1:NO) { for (j in 1:NO) {
  varcovmu[,i,j]<-equals(i,j)
}}
Omega[1:NO,1:NO]~dwhish(varcovmu[,.],NO)

# Treatment effects splitter, see 'A' in Lu & Ades (2004)
for (i in 1:(NT-1)) { for (k in 1:NT) {
  A[,i,k] <- equals(i,k) - 1/NT
}}
}

```

LIITE 4. Tutkimukset, jotka hylättiin kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen.

	Tutkimus	Pois sulkemisen syy	Mukana Ferrarin ym. (2001, 2002) katsauksessa
1	(Allais ym. 2006)	Tutkimusasetelma	ei
2	(Allais ym. 2008)	Tutkimusasetelma	ei
3	(Brandes ym. 2005)	Tutkimusväestö	ei
4	(Bussone ym. 2002)	Tutkimusasetelma	ei
5	(Cabarrocas ym. 1998)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
6	(Cady ym. 2004)	Tutkimusväestö	ei
7	(Cady ym. 2009)	Tutkimusasetelma	ei
8	(Cady ym. 2001)	Tutkimusasetelma	ei
9	(Carpay ym. 2004)	Tutkimusväestö	ei
10	(Charlesworth ym. 2003)	Tutkimusväestö	ei
11	(Colman ym. 2001)	Tulosmuuttuja	ei
12	(Dahlof ym. 2000)	Tutkimusasetelma	ei
13	(Dowson ja Charlesworth 2003)	Tutkimusasetelma	ei
14	(Diamond ym. 2008)	Tutkimusasetelma	ei
15	(Diener ym. 1999)	Tutkimusasetelma	kyllä
17	(Diener ja McHarg 2000)	Tutkimusasetelma	ei
18	(Diener 2005)	Tutkimusväestö	ei
16	(Diener ym. 2005)	Tutkimusasetelma	ei
19	(Dowson ym. 2004)	Tutkimusasetelma	ei
20	(Dowson ym. 2005)	Tutkimusväestö	ei
21	(Fernandez ym. 1999)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
22	(Freitag ym. 2008)	Tulosmuuttuja	ei
23	(Farkkila ym. 2003)	Tutkimusväestö	ei
24	(Géraud ym. 2002)	Tutkimusasetelma	ei
25	(Goldstein ym. 1998)	Tutkimusasetelma	kyllä
26	(Gobel ym. 2000)	Tulosmuuttuja	ei
27	(Gruffyd-Jones ym. 2001)	Tutkimusasetelma	ei
28	(Jamieson ym. 2003)	Tutkimusasetelma	ei
29	(Jelinski ym. 2006)	Tutkimusväestö	ei
30	(Klapper ja O'Connor 2000)	Tulosmuuttuja	ei
31	(Kolodny ym. 2004)	Tutkimusasetelma	ei
32	(Landy ym. 2007)	Tulosmuuttuja	ei
33	(Lines ym. 1997)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
34	(Lines ym. 2001)	Tutkimusasetelma	ei
35	(Lipton ym. 2000)	Tulosmuuttuja	ei
36	(Loder ym. 2005)	Tutkimusväestö	ei
37	(Loder ym. 2004)	Tutkimusväestö	ei
38	(MacGregor 2001)	Tutkimusasetelma	ei

	Tutkimus	Pois sulkemisen syy	Mukana Ferrarin ym. (2001, 2002) katsauksessa
39	(Massiou ym. 2005)	Tutkimusväestö	ei
40	(Mathew ym. 1997)	Tulosmuuttuja	kyllä
41	(Mathew ym. 2007)	Tutkimusväestö	ei
42	(Mathew 2003)	Tutkimusasetelma	ei
43	(McDavis ym. 1999)	Tutkimusasetelma	kyllä
44	(Merelle ym. 2009)	Tutkimusasetelma	ei
45	(Misra ym. 2007)	Tutkimusväestö	ei
46	(Nett ym. 2008)	Tutkimusasetelma	ei
47	(Ng-Mak ym. 2007)	Tutkimusasetelma	ei
48	(Pascual 2002)	Tutkimusasetelma	ei
49	(Paffenrath ym. 1998)	Tutkimusväestö	kyllä
50	(Pini ym. 1995)	Tulosmuuttuja	kyllä
51	(Pryse-Phillips ja Eletriptan Steering Committee 1999)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
52	(Rapoport ja Ryan R.E. 2001)	Tutkimusasetelma	ei
53	(Rederich ym. 1995)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
54	(Robert ym. 1998)	Tutkimusasetelma	kyllä
55	(Ryan ja Keywood 1997)	Puutteita raportoinnissa	kyllä
56	(Ryan ym. 2000)	Tulosmuuttuja	kyllä
57	(Sakai ym. 2004)	Tutkimusasetelma	ei
58	(Stark ym. 2000)	Tutkimusväestö	ei
59	(Steiner ja Eletriptan Steering Committee. 1998)	Tutkimusväestö	kyllä
60	(Taylor 2007)	Vertailumenetelmä	ei
61	(Tfelt-Hansen 2000)	Tutkimusasetelma	ei
62	(Tfelt-Hansen 2009)	Tutkimusasetelma	ei
63	(The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Study Group 1991)	Vertailumenetelmä	kyllä
64	(The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metaclopramide Comparative Study Group 1992)	Tutkimusväestö	kyllä
65	(The Oral Sumatriptan Dose-Defining Study Group 1991)	Tutkimusasetelma	kyllä
66	(Tuchman ym. 2006)	Tutkimusasetelma	ei

LIITE 5. Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset ja niissä käytettyjen vastemuuttujien tiedot triptaaneittain. Vastemuuttujana osuus potilaista, joilla vaste 2 h kohdalla.

Tutkimus	A12,5	E40	F2,5	N2,5	R5	R10	S50	S100	T2,5	T5	Lume
(1)				103/213		138/201					24/107
(2)							31/62	37/66			17/65
(3)		111/206									21/102
(4)					107/182	139/188					52/185
(5)					59/130	69/145					12/67
(6)		76/117						63/115			30/126
(7)						246/320					30/82
(8)								73/142			25/81
(9)									110/178		33/92
(10)					283/457	328/455					106/302
(11)					99/164	258/385		239/387			64/159
(12)										118/179	17/88
(13)									169/260	164/245	41/121
(14)								60/120			14/84
(15)						46/89		33/72			15/85
(16)								63/122			30/126
(17)										13/21	3/20
(18)		103/184		80/191							27/89
(19)	96/164										26/80
(20)							66/135				50/152
(21)	105/184							124/194			42/99
(22)									139/231		52/239
(23)		51/76									40/79
(24)								304/499		288/491	24/55
(25)		522/779						471/799			105/404
(26)											
(27)						206/292			193/289		43/146
(28)									30/54	34/52	18/48
(29)		108/169					88/176	85/160			25/80
(30)a							310/448	331/462			208/456
(30)b							293/454	318/440			167/436
(31)		184/296									64/292
(32)							111/226				65/241
(33)		267/430									44/232
(34)		229/359							224/376		30/135
(35)								33/42			12/41
(36)							147/300				33/145
(37)							87/147				14/53
(38)							125/224				68/222
(39)	347/531								372/530		
(40)					379/557	408/567	385/566				54/141
(41)							195/306		198/295	198/305	
(42)											
(43)			48/126								30/118
(44)				45/87				59/98			28/91
(45)										193/342	95/343
(46)						24/34					53/115
(47)						33/43					18/39
(48)						129/185					50/92
(49)a						164/234					65/123
(49)b						179/245					52/103
(50)			64/121								36/106
(51)			80/207								43/188
(52)	343/591						333/581				
(53)							25/46	26/46			8/47
(54)											
(55)											
(56)							70/135				36/133

LIITE 5 (jatkuu). Vastemuuttujana osuus potilaista, jotka säryttömiä 2 h kuluttua lääkkeen otosta.

Tutkimus	A12,5	E40	F2,5	N2,5	R5	R10	S50	S100	T2,5	T5	Lume
(1)				44/213		90/201					9/107
(2)							10/62	15/66			5/65
(3)		58/206									5/102
(4)					63/182	79/188					18/185
(5)					29/130	40/145					2/67
(6)		34/117						26/115			8/126
(7)						142/320					6/82
(8)								34/142			10/81
(9)									39/178		9/92
(10)					151/457	223/455					30/302
(11)					41/164	155/385		127/387			15/159
(12)										70/179	1/88
(13)									70/260	81/245	8/121
(14)								31/120			4/84
(15)						23/89		16/72			3/85
(16)								36/122			10/126
(17)										3/21	1/20
(18)		64/184		34/191							17/89
(19)	62/164										9/80
(20)							33/135				22/152
(21)	51/184							65/194			15/99
(22)									62/231		17/239
(23)		17/76									10/79
(24)								150/499		144/491	7/55
(25)		280/779						216/799			20/404
(26)	144/373										27/176
(27)						126/292			103/289		14/146
(28)									10/54	12/52	7/48
(29)		52/169					33/176	29/160			3/80
(30)a							180/448	219/462			84/456
(30)b							178/454	207/440			53/436
(31)		80/296									12/292
(32)							45/226				14/241
(33)		138/430									7/232
(34)		115/359							99/376		8/135
(35)								21/42			3/41
(36)							66/300				6/145
(37)							49/147				6/53
(38)							83/224				28/222
(39)	231/531								256/530		
(40)					184/557	232/567	209/566				13/141
(41)											
(42)	38/95										15/98
(43)			19/126								6/118
(44)											
(45)										107/342	33/343
(46)						11/34					16/115
(47)						17/43					6/39
(48)											
(49)a											
(49)b											
(50)			23/121								6/106
(51)			27/207								6/188
(52)	106/591						143/581				
(53)											
(54)											
(55)											
(56)							32/135				8/133

LIITE 5 (jatkuu). Vastemuuttujana osuus potilaista, joilla kohtaus uusiutui 24 h kuluessa.

Tutkimus	A12,5	E40	F2,5	N2,5	R5	R10	S50	S100	T2,5	T5	Lume
(1)				22/103		46/138					6/24
(2)											
(3)											
(4)					36/107	58/139					19/52
(5)					25/59	25/69					4/12
(6)		26/76						21/63			7/30
(7)											
(8)								32/120			5/35
(9)									24/110		10/33
(10)					125/283	152/324					42/106
(11)					48/99	90/258		76/239			13/64
(12)										31/118	11/17
(13)									63/169	52/163	19/41
(14)								25/60			7/14
(15)						19/46		13/32			5/14
(16)								24/63			9/30
(17)										4/11	1/3
(18)		30/103		21/80							8/27
(19)											
(20)							19/66				17/50
(21)	9/51							16/65			8/42
(22)											
(23)		9/52									11/46
(24)								84/304		74/288	6/24
(25)		171/552						184/496			59/126
(26)	76/246										18/60
(27)						58/206			56/193		11/43
(28)									5/30	10/34	5/18
(29)		21/109					23/89	25/92			6/24
(30)a							81/310	93/331			89/209
(30)b							81/293	95/319			84/167
(31)		53/184									23/64
(32)							41/111				38/65
(33)		80/267									18/44
(34)		65/225							83/218		16/31
(35)											
(36)							64/177				18/44
(37)											
(38)											
(39)	122/347								114/372		
(40)											
(41)											
(42)	9/38										4/15
(43)			10/48								5/30
(44)				15/63				43/80			33/39
(45)											
(46)											
(47)											
(48)											
(49)a											
(49)b											
(50)											
(51)											
(52)	94/343						80/333				
(53)											
(54)											
(55)											
(56)											

LIITE 5 (jatkuu). Vastemuuttujana haittatapahtumien ilmaantuvuusosuus.

Tutkimus	A12,5	E40	F2,5	N2,5	R5	R10	S50	S100	T2,5	T5	Lume
(1)				62/214		78/201					25/107
(2)							42/62	42/66			48/65
(3)		37/210									15/214
(4)											
(5)											
(6)		47/136						52/129			24/142
(7)						83/324					19/158
(8)								47/162			14/88
(9)									92/200		29/101
(10)					137/458	170/456					71/304
(11)					64/164	180/387		202/388			51/160
(12)										130/213	34/99
(13)									131/298	153/278	41/138
(14)								57/149			19/84
(15)						16/48		22/33			5/14
(16)								35/125			16/126
(17)											
(18)		60/192		56/199							32/92
(19)	30/164										12/80
(20)							19/135				16/153
(21)	16/184							43/194			6/99
(22)									63/231		29/240
(23)		26/80									13/84
(24)								279/492		287/491	13/56
(25)		259/835						314/849			146/429
(26)	66/373										28/176
(27)						95/308			119/304		32/154
(28)									20/61	25/57	8/59
(29)		48/175					33/181	26/169			6/84
(30)a											
(30)b											
(31)											
(32)							55/229				36/242
(33)											
(34)		117/392							137/405		57/144
(35)											
(36)							82/332				32/156
(37)											
(38)							44/224				32/222
(39)	102/532								111/530		
(40)					129/294	137/305	134/291				50/142
(41)											
(42)											
(43)			50/131								35/123
(44)				18/87				25/98			21/91
(45)										174/345	107/349
(46)											
(47)						13/43					7/39
(48)						30/200					4/97
(49)a						44/234					14/123
(49)b						43/246					11/104
(50)			27/122								14/107
(51)			90/219								63/199
(52)	90/591						113/582				
(53)							17/46	15/46			14/47
(54)				33/97							32/93
(55)										124/329	62/342
(56)							27/136				19/134

LIITE 5 (jatkuu). Kirjallisuuskatsaukseen mukaan otetut tutkimukset.

1. Bomhof M, ym. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. naratriptan 2.5 mg in migraine. *Eur Neurol.* 1999;42:173–9.
2. Cutler N, ym. Oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 1995;45(suppl 7):S5–S9.
3. Diener H-C, ym. Efficacy, tolerability and safety of oral eletriptan and ergotamine plus caffeine (Cafegot (R)) in the acute treatment of migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled comparison. *Eur Neurol.* 2002;47:99–107.
4. Ahrens SP, ym. Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1999;19:525–30.
5. Gijssant H, ym. Double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of rizatriptan (MK-462) in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 1997;17:647–51.
6. Goadsby PJ, ym. Eletriptan in acute migraine: a double-blind, placebo-controlled comparison to sumatriptan. *Neurology.* 2000;54:156–63.
7. Kramer MS, ym. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurology.* 1998;51:773–81.
8. Nappi G, ym. Oral sumatriptan compared with placebo in the acute treatment of migraine. *J Neurol.* 1994;241:138–44.
9. Solomon GD, ym. Clinical efficacy and tolerability of 2.5 mg zolmitriptan for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 1997;49:1219–25.
10. Teall J, ym. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. A placebo-controlled, outpatient study. *Headache.* 1998;38:281–7.
11. Tfelt-Hansen P, ym. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache.* 1998;38:748–55.
12. Dahlöf C, ym. Zolmitriptan, a 5-HT_{1B/1D} receptor agonist for the acute oral treatment of migraine: a multicentre, dose-range finding study. *Eur J Neurol.* 1998;5:535–43.
13. Rapoport AM, ym. Optimizing the dose of zolmitriptan (Zomig,* 311C90) for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 1997;49:1210–8.
14. The Oral Sumatriptan International Multiple-Dose Study Group. Evaluation of a multiple-dose regimen of oral sumatriptan for the acute treatment of migraine. *Eur Neurol.* 1991;31:306–13.
15. Visser WH, ym. Rizatriptan vs sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Arch Neurol.* 1996;53:1132–7.
16. Tfelt-Hansen P, ym. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet.* 1995;346:923–6.
17. Visser WH, ym. 311C90, a new central and peripherally acting 5-HT_{1D} receptor agonist in the acute oral treatment of migraine. *Neurology.* 1996;46:522–6.
18. Garcia-Ramos G, ym. Comparative efficacy of eletriptan vs. naratriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2003;23:869–76.
19. Dahlöf C, ym. Dose finding, placebo-controlled study of oral almotriptan in the acute treatment of migraine. *Neurology.* 2001;57:1811–7.
20. Diener H-C, ym. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *European Neurology.* 2004;52:50–6.
21. Dowson AJ, ym. Almotriptan is an effective and well-tolerated treatment for migraine pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2002;22:453–61.
22. Dowson AJ, ym. Zolmitriptan orally disintegrating tablet is effective in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2002;22:101–6.
23. Eletriptan Steering Committee in Japan. Efficacy and safety of eletriptan 20 mg, 40 mg and 80 mg in Japanese migraineurs. *Cephalalgia.* 2002;22:416–23.
24. Geraud G, ym. Comparison of the efficacy of zolmitriptan and sumatriptan: issues in migraine trial design. *Cephalalgia.* 2000;20:30–8.
25. Mathew NT, ym. Comparative efficacy of eletriptan 40 mg versus sumatriptan 100 mg. *Headache.* 2003;43:214–22.
26. Pascual J, ym. Consistent efficacy and tolerability of almotriptan in the acute treatment of multiple migraine attacks: results of a large, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2000;20:588–96.
27. Pascual J, ym. Comparison of rizatriptan 10 mg vs. zolmitriptan 2.5 mg in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2000;20:455–61.
28. Sakai F, ym. Zolmitriptan is effective and well tolerated in Japanese patients with migraine: a dose-response study. *Cephalalgia.* 2002;22:376–83.
29. Sandrini G, ym. Eletriptan vs sumatriptan: a double-blind, placebo-controlled, multiple migraine attack study. *Neurology.* 2002;59:1210–7.

30. Sheftell FD, ym. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther.* 2005;27:407–17.
31. Sheftell F, Ryan R, Pitman V. Efficacy, safety, and tolerability of oral eletriptan for treatment of acute migraine: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study conducted in the United States. *Headache.* 2003;43:202–13.
32. Smith TR, ym. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache.* 2005;45:983–91.
33. Stark R, ym. Efficacy, safety and tolerability of oral eletriptan in the acute treatment of migraine: results of a phase III, multicentre, placebo-controlled study across three attacks. *Cephalalgia.* 2002;22:23–32.
34. Steiner TJ, ym. Comparative efficacy of eletriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2003;23:942–52.
35. Myllylä VV, ym. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache.* 1998;38:201–7.
36. Savani N, ym. A double-blind placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of 50 mg sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine. *Int J Clin Pract Suppl.* August 1999;105:7–15.
37. Bussone G, ym. Efficacy and tolerability of sumatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. *Neurol Sci.* 2000;21:272–8.
38. The EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia.* 2004;24:947–54.
39. Goadsby PJ, ym. Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:34–40.
40. Goldstein J, ym. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Headache.* 1998;38:737–47.
41. Gallagher RM, ym. A comparative trial of zolmitriptan and sumatriptan for the acute oral treatment of migraine. *Headache.* 2000;40:119–28.
42. Goadsby PJ, ym. Early vs. non-early intervention in acute migraine – ‘Act when mild (AwM)’. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia.* 2008;28:383–91.
43. Goldstein J, Keywood C. Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache.* 2002;42:41–8.
44. Havanka H, ym. Efficacy of naratriptan tablets in the acute treatment of migraine: a dose-ranging study. *Clin Ther.* 2000;22:970–80.
45. Ho TW, ym. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet.* 2008;372:2115–23.
46. Ho TW, ym. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology.* 2008;70:1304–12.
47. Freitag F, ym. Efficacy and tolerability of coadministration of rizatriptan and acetaminophen vs rizatriptan or acetaminophen alone for acute migraine treatment. *Headache.* 2008;48:912–30.
48. Freitag F, ym. Elimination of migraine-associated nausea in patients treated with rizatriptan orally disintegrating tablet (ODT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache.* 2008;48:368–77.
49. Mannix LK, ym. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia.* 2007;27:414–21.
50. Moon H-S, ym. Frovatriptan is effective and well tolerated in Korean migraineurs: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Neurol.* 2010;6:27–32.
51. Rapoport A, ym. Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. *Headache.* 2002;42(suppl 2):S74–S83.
52. Spierings ELH, ym. Oral almotriptan vs oral sumatriptan in the abortive treatment of migraine. *Arch Neurol.* 2001;58:944–50.
53. Sargent J, ym. Oral sumatriptan is effective and well tolerated for the acute treatment of migraine. *Neurology.* 1995;45(suppl 7):S10–S14.
54. Klassen A, ym. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Headache.* 1997;37:640–5.
55. Spierings ELH, ym. Acute treatment of migraine with zolmitriptan 5mg orally disintegrating tablet. *CNS Drugs.* 2004;18:1133–41.
56. Dahlöf CG, Hauge AW, Olesen J. Efficacy and safety of tonabersat, a gap-junction modulator, in the acute treatment of migraine: a double-blind, parallel-group, randomized study. *Cephalalgia.* 2009;29(suppl 2):7–16.

LIITE 6. Kirjallisuuskatsauksen hakustrategia.

PubMed-hakustrategia 16.12.2010

	Hakulauseke	Rajoitus	Löydetyt artikkelit
#1	"Economics"[Mesh]		427 682
#2	"Value of Life"[Mesh] OR "Quality of Life"[Mesh] OR "Quality-Adjusted Life Years"[Mesh]		93 405
#3	"Models, Economic"[Mesh] OR "Markov Chains"[Mesh] OR "Monte Carlo Method"[Mesh] OR "Decision Trees"[Mesh] OR "Uncertainty"[Mesh]		37 090
#4	econom* OR cost OR costly OR costing OR costed OR prices OR pricing OR discount OR discounts OR discounted OR discounting OR budget* OR afford* OR pharmacoeconomic*		644 442
#5	decision AND (tree* OR analys* OR analyt* OR model OR models OR modeling OR modelling)		67 591
#6	QOL OR HRQOL OR QALY OR QALYs OR LYG OR LYGs		23 262
#7	"willingness to pay" OR "sensitivity analysis"		7 427
#8	quality AND adjusted AND (life OR years OR expectan*)		10 380
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8		926 764
#10	"Tryptamines"[Mesh]		76 165
#11	"Sumatriptan"[Mesh]		1 821
#12	tryptamine* OR tryptamines OR triptan* OR triptans OR indolyethylamine		78 926
#13	sumatriptan* OR imigran* or imitrex OR sumatran OR suminat OR micranil OR suvulan OR migril OR sumax OR liotrex OR somatran OR imiject OR sumigrene OR diletan OR arcoiran OR dolmigral OR novelian		2 625
#14	almotriptan* OR almogran OR axert OR almotrex		208
#15	eletriptan* OR relpax OR relert OR relepax		222
#16	naratriptan* OR amerge OR naramig OR colatan OR antimigrin OR naragran		251
#17	rizatriptan OR maxalt OR rizalief OR rizalt OR rizaliv		383
#18	zolmitriptan* OR zomig OR flezol OR zomigoro OR zomigon OR AscoTop		454
#19	frovatriptan* OR migard OR frova OR Miguard		234
#20	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19		79 573
#21	"Headache Disorders"[Mesh] OR "Headache"[Mesh]		39 332
#22	migrain* OR migran*		39 620
#23	headache*		57 881
#24	antimigrain* OR antimigran*		589
#25	(cluster AND headache*) OR ((horton's OR hortons OR horton) AND syndrome*)		3 111
#26	(histamine OR histaminic OR Horton*) AND (cephalgi* OR cephalagi* OR headache*)		797
#27	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26		85 067
#28	#20 AND #27		3 828
#29	#9 AND #28		340
#30	#29	Publication Date from 2006	116

Cochrane halustrategia 16.12.2010

	Hakulauseke	Löydetyt artikkelit
#1	MeSH descriptor Economics explode all trees	32 830
#2	MeSH descriptor Quality-Adjusted Life Years explode all trees	2 759
#3	MeSH descriptor Models, Economic explode all trees	2 331
#4	(cost*)	54 362
#5	pharmacoeconomic*	2 728
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	56 025
#7	MeSH descriptor Tryptamines explode all trees	1 952
#8	MeSH descriptor Sumatriptan explode all trees	336
#9	(triptan*)	170
#10	sumatriptan* or almotriptan* or eletriptan* or naratriptan* or rizatriptan* or zolmitriptan* or frovatriptan*	717
#11	(#7 OR #8 OR #9 OR #10)	2 216
#12	(#6 AND #11), from 2006 to 2008	31
#13	(#12) ¹	12

¹Restrict by product: Technology Assessments, Economic Evaluations

LIITE 7. Eri lähteissä raportoidut triptaanien (ja lumeen) vastemuuttajat.

Vastemuuttuja (absoluuttinen): osuus tutkimusväestöstä, jotka saivat hoitovasteen lääkkeellä (%). Vastemuuttuja (lume vakioitu): Triptaanien teho laskettiin vähentämällä lumeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuus lääkeryhmässä hoitovasteen saaneiden osuudesta (%).

	S50	S100	T2.5	T5	N2.5	R5	R10	E20	E40	E80	A12.5	F2.5	
Ferrari ym. (2001 ja 2002)													
[a]	Vaste 2 h (absoluuttinen)	62,7	59	63,5	62,8	48,6	62,4	68,6	48,9	60,2	65,8	61,2	41,5
[b]	Vaste 2 h (lume vakioitu)	30,9	29,1	30,9	33,8	22,2	27,6	34,6	23,9	35,2	42	25	16,6
[c]	Särytön 2 h (absoluuttinen)	28,7	28,9	29,1	32,4	22,4	30,5	40,1	16,4	27,2	33	61,2	–
[d]	Särytön 2 h (lume vakioitu)	18	19,5	20,4	25,2	14,1	22	30,4	11,0	22,5	28,4	21	–
[e]	Uusiutuu (absoluuttinen)	27,8	29,9	30,3	34,2	21,4	39,3	36,9	28,4	21,4	19,8	26,2	–
[f]	Jatkuva säryttömyys 24 h (absoluuttinen)	19,8	20	19	21,9	15,9	18,9	25,3	10,6	20,9	25	25,9	–
[g]	Haittataapahtumat (lume vakioitu)	7,8	13,2	15,9	24,5	2,4	7,9	13,5	1,9	7,3	18,9	1,8	–
Belsey (2002) ja Adelman ja Belsey (2003)													
[h]	Särytön 2 h (absoluuttinen)	24,6	30,4	29,2	31,7	20,7	–	40,8	–	27,4	31,6	36	11,6
[i]	Särytön 2 h (lume ryhmä)	5,8	7,8	8,6	6	8,4	–	8,5	–	4,9	4,9	14,4	2,6
Belsey (2004)													
[j]	Särytön 2 h (absoluuttinen)	24,6	29,7	28,1	31,3	20,7	30,7	40,8	17	32,1	33,9	35,6	11,6
[k]	Särytön 2 h (lume ryhmä)	5,8	7,6	8,8	7,8	8,4	12,2	8,5	6	5,1	5,2	14,4	2,6
Roon ym. (2001)													
[l]	Lumeen haittataapahtumat	27	27	–	–	–	–	27	–	–	–	12	–
Roon ym. (2001) ja Ferrari, henkilökohtainen tiedonanto kirjoittajille (Kelman ja Von Seggern (2006))													
[m]	Haittataapahtumat (absoluuttinen)	28,2	33,6	39,2	47,8	31,4	35,2	40,8	36,9	42,3	53,9	14,2	–
Wells ym. (2003)													
[n]	Jatkuva säryttömyys 24 h (absoluuttinen)	12	15	–	–	–	–	–	–	30	33	–	–
[o]	Vaste 1 h, särytön 2 h, jatkuva säryttömyys 4 h ja 24 h (absoluuttinen)	8	10	–	–	–	–	–	–	18	22	–	–
Gracia-Naya (2001)													
[p]	Vaste 2 h (lume vakioitu)	33	–	34	–	21	–	36	–	–	–	33	–
[q]	Särytön 2 h (lume vakioitu)	22	–	19	–	15	–	32	–	–	–	27	–
[r]	jatkuva säryttömyys 24 h (lume vakioitu)	20	–	18	–	11	–	23	–	–	–	16	–
Gracia-Naya ym. (2004)													
[s]	Vaste 2 h (lume vakioitu)	31,3	29,8	26,4	24,5	21,3	–	37,2	–	38,6	–	25	–
[t]	Särytön 2 h (lume vakioitu)	22,8	21,3	16,7	19,3	16	–	32,2	–	27,7	–	22	–
[u]	jatkuva säryttömyys 24 h (lume vakioitu)	16,2	13,9	10,4	13,6	12,6	–	20,2	–	20,2	–	15,6	–

A12,5: almotriptaani 12,5 mg, **N2,5:** naratriptaani 2,5 mg, **R5:** ritsatriptaani 5 mg, **R10:** ritsatriptaani 10 mg, **S50:** sumatriptaani 50 mg, **S100:** sumatriptaani 100 mg, **T2,5:** tsolmitriptaani 2,5 mg, **T5:** tsolmitriptaani 5 mg

LIITE 8. kustannusvaikuttavuusanalyseissä käytettyjen vaikuttavuusestimaattien kaavat.
Kirjaimet [a]–[u] viittaavat liitteeseen 7.

Lähde	Vaste 2 h	Särytön 2 h	Jatkuva vaste 24 h	Jatkuva säryttömyys	Jatkuva säryttömyys ilman haittatapahtumia	Vaste 1 h, särytön 2 h, jatkuva säryttömyys 24 h
Gracia-Naya (2001)	[p]	[q]		[r]		
Belsey (2002)		[h] – [i]				
Reeder ym. (2002)				[f]	$[f] * (1 - [g])$	
Adelman ja Belsey (2003)		[h] – [i]				
Wells ym. (2003)				[n]		[o]
Williams ja Reeder (2003)					$[f] * (1 - ([g] + [l]))$	
Belsey (2004)		[j] – [k]				
Williams ja Reeder (2004)					$[f] * (1 - ([g] + [l]))$	
Gracia-Naya (2004)	[s]	[t]		[u]		
Mullins ym. (2005)	[b]		$(1 - [e]) * [b]$			
Perfetto ym. (2005)			$(1 - [e]) * [b]$			
Slof ym. (2005)				[f]		
Thompson ym. (2005)		[c]				
Zhang ja Hay (2005)			$(1 - [e]) * [a]$			
Gori ym. (2006)				[f]		
Kelman ja Von Seggern (2005)				[f]	$[f] * (1 - [m])$	
Mullins ym. (2007)			$(1 - [e]) * [b]$			
Ramsberg ja Henriksson (2007)		[d]			$(1 - [g]) * [d] * (1 - [e])$	

LIITE 9. Esimerkkejä yksisuuntaisissa herkkysanalyseissä käytetyistä menetelmistä.

Muuttuja	Perusanalyysi	Herkkyysanalyysi
Triptaanien teho	Estimaatin keskiarvo	95 % luottamusvälin ylä- ja alaraja
	Placebo-vakioidut luvut	Placebo-vakioimattomat luvut
	Ferrari ym. (2001) meta-analyysi	Oldman ym. (2002) ja Belsey (2004) meta-analyysit
	Jatkuva säryttömyys ei haittatapahtumia (S24EH)	Särytön 2 h (S2) ja särytön 2 h ei haittatapahtumia (S2EH)
Tehon ja haittatapahtumien välinen korrelaatio	Eivät korreloi	Korreloivat
Kohtaukseen otettujen tablettien lkm	Yksi annos / kohtaus	Osa potilaista, joiden kohtaus uusii tai jotka eivät saavuta vastetta ottavat toisen annoksen
Triptaanien yksikköhinnat	Keskimääräiset tukkumyyntihinnat	Hinnat lähteestä: drugstore.com
	Korvausperusteinen hinta	Perusanalyysin hinta +5 %, perusanalyysin hinta +10 %
Muu terveydenhuollon resurssien käyttö ja kustannukset	Epäonnistunutta triptaanihoidosta aiheutuneet migreenin hoidon kustannukset jakautuvat tasaisesti kaikille potilaille	Kustannukset jakautuvat vain niille, jotka eivät saavuta jatkuvaa säryttömyyttä
	Haittatapahtumien hoitoon liittyy resurssien käyttöä ja kustannuksia	Haittatapahtumien hoitoon ei liity resurssien käyttöä ja kustannuksia / haittatapahtumien hoitoon liittyy korkein arvioitu resurssien käyttö ja kustannukset
	Migreenistä johtuvan sairaalahoidon todennäköisyyden keskiarvo	80 % luottamusvälin ylä- ja alaraja
	Sairaalahoitojen yksikkökustannukset kansallisesta tutkimuksesta	Sairaalahoitojen yksikkökustannus toisesta lähteestä
	Haittatapahtumien hoidon kustannukset	Perusanalyysin hinta +5 %, perusanalyysin hinta +10 %
	100 % haittatapahtuman kokeneista potilaista hakeutuu hoitoon	0 % haittatapahtuman kokeneista potilaista hakeutuu hoitoon
Migreenistä johtuva tuotannonmenetys	Migreenistä kärsivän populaation työllisyysaste: 62 %	Työllisyysasteen muutos

LIITE 10. Tutkimukset, jotka hylättiin kirjallisuuskatsauksesta alkuperäisartikkelin lukemisen jälkeen.

	Tutkimus	Pois sulkemisen syy
1	Guidotti M, Ravasio R. Clinical and economic comparison of frovatriptan versus other oral triptans in the treatment of acute migraine in the real-world setting. <i>Clin Drug Investig.</i> 2009;29(11):693–702.	Tutkimusasetelma (katsaus)
2	Slof J, Láinez JM, Comas A, Heras J. Almotriptan vs. ergotamine plus caffeine for acute migraine treatment. A cost-efficacy analysis. <i>Neurologia.</i> 2009;24(3):147–53.	Vertailumenetelmä (almotriptaani vs. ergotamiini ja kofeiini)
3	Freitag FG. Pharmacoeconomic benefits of almotriptan in the acute treatment of migraine. <i>Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.</i> 2008;8(2):105–10.	Tutkimusasetelma (katsaus)

LIITE 11. R-koodi päätöksentekopuuta varten.

```

HEconData<-list()
# Generate the indirect cost data
HEconData$timeloss<-(rgamma(Niter,4,4.88)+0.5*rgamma(Niter,73,11.8))*8/rgamma(Niter,481,25)
# Branches: 1.) 2hpf, recurrence. 2.) 2hpf, no recurrence. 3.) Not 2hpf.
# HEres$probs contains the results of the meta-analysis.
# The second index refers to the outcome:
# probs[,1,] - response 2h
# probs[,2,] - pain-free 2h
# probs[,3,] - recurrence 2-24h
# probs[,4,] - adverse events
HEconData$CostInd<-16.2*t(t(HEres$probs[,2,]))*t(t(HEres$probs[,3,]))*HEconData$timeloss*.5+
t(1-HEres$probs[,3,])*HEconData$timeloss*.1)+t(1-HEres$probs[,2,])*HEconData$timeloss)
HEconData$CostTot<-HEconData$drugcost+HEconData$CostInd

```

fimea

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

Postiosoite: PL 55, 00301 Helsinki | Käyntiosoitteet: Mannerheimintie 103b, Helsinki |
Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Mikrokatu 1, Kuopio

ISBN 978-952-5624-15-1