

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, 4 –nädalane ravikuur.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1454
Kuupäev	05.04.2021

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Atoopiline dermatiit (AD) on sage põletikuline nahahaigus, millega kaasneb intensiivne naha sügelemine, mis halvendab elukvaliteeti ja põhjustab unehäireid. Haigus võib alguse saada nii lapse- kui ka täiskasvanueas. Mõõduka ja raske AD konventsionaalses ravis kasutatakse immuunosupressante ja fototeraapiat. Haigust modifitseerivat bioloogilist ravi dupilumabiga kasutatakse Eestis raske atoopilise dermatiidi ravis. Vastavalt EDF Guidline Atopic Eczema part I ja II on dupilumab mõõduka ja raske AD korral esimese rea preparaat, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja süsteemne ravi pole soovitatav. Samas on dupilumab raviga võimalik *Eczema Area and Severity Index* (EASI 90) indeksi 90% vähenemine saavutada vaid 40% patsientidest (1), seetõttu on vajalik efektiivsemad ravimeetodid.

AD korral on tegemist kroonilise haigusega, mille põhirõhk tänapäeval on pikaajalise ravi ohutusel. Raske AD korral täiskasvanutele on ravisoovitused järgmised: hospitaliseerimine, lühiajaline tsüklosporiin A kuur, lühiajaline glükokortikosteroidi kuur ja pikaajalised kuurid immuunosupressantidega: metotreksaat, asatiopriin, mükofenolaat mofetiil, PUVA, alitretiin ning dupilumab (2). Mõõduka AD korral on ravisoovitused järgmised: ennetav ravi lokaalse takroliimuse või II klassi lokaalse glükokortikosteroidiga või III grupi lokaalse glükokortikosteroidiga, ravi märgade mähistega, UV valgusteraapia (UVB, UVA1), psühhosotsiaalne nõustamine ja kliimaterapia (2).

Immuunosupressantide ja fototeraapia pikaajalist kasutamist piiravad kõrvaltoimed ja toksilisus. Fototeraapia ei ole kõigile elukohajärgselt kättesaadav. Kliimaterapia ei ole kõigile soovijatele finantsiliselt kättesaadav.

Upadatsitiniib on näidustatud mõõduka ja raske AD haigetel, kelle lokaalne ravi on ebaefektiivne ja kellel on näidustatud standardne süsteemne ravi või standardne süsteemne ravi on vastunäidustatud või ei oma efekti.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Atoopilise dermatiidi iseloomustus on tõenduspõhine ja ajakohane.

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

Upadatsitiniibi 16. nädala 2b faasi uuringu tulemused publitseeriti 2020. aastal. Randomiseeriti 167 raske ja mõõduka AD patsienti vanuses 18-75 eluaastat. Patsiendid randomiseeriti 4 gruppi: platseebo (n=41), 7,5mg (n=42), 15mg (n=42) ja 30mg (n=42) (3) Publikatsiooniks on aktsepteeritud veel käimasolevad kaks III faasi uuringut Measure Up1 ja Up2. Avaldatakse esmased upadatsitiniibi efektiivsuse ja ohutus näitajad mõõduka ja raske AD ga täiskasvanutel ja noorukitel, kellel lokaalne ravi osutus ebaefektiivseks. Measure Up1

randomiseeriti 847 uuritavat ja Measure Up2 randomiseeriti 836 patsienti. Uuritavad jaotati vastavalt 1:1:1 upadatsitiniibi 15mg ja 30mg ning platseebo gruppi. Uuritavad olid vanuses 12-75 aastat. Esmane tulemusnäitaja EASI 75 oli 16. nädalaks järgmine 69,6/60,1% (Measure Up1/Up2) 15mg upadatsitiniibi saanud uuritavate grupis, 79,7/72,9% 30mg upadatsitiniibi saanud uuritavate grupis. Platseebo grupis olid vastavad näitajad 16,3/13,3%. EASI 90 vastavad näitajad olid 53,1/42,4% upadatsitiniibi 15mg grupis ja 65,8/58,5% 30mg upadatsitiniibi saanud patsientide grupis. Platseebo näitajad vastavalt 8,1/5,4. Nii 15mg kui ka 30mg upadatsitiniibi grupis esmased tulemusnäitajad EASI 75 kui ka EASI 90 väärtused olid statistiliselt olulised (4).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Upadatsitiniibi 16. nädala 2b faasi uuringu tulemused publitseeriti 2020. aastal. Randomiseeriti 167 raske ja mõõduka AD patsienti vanuses 18-75 eluaastat. Patsiendid randomiseeriti 4 gruppi: platseebo (n=41), 7,5mg (n=42), 15mg (n=42) ja 30mg (n=42).
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsientid võtsid suu kaudu upadatsitiniibi monoterapiiana 1 kord päevas, vastavalt kas 7,5mg, 15mg või 30mg. EASI skoorid uuringusse randomiseerimisel olid vastavalt: platseebo 32,6, 7,5mg 41,4, 15mg 31,4 ja 30mg 28,2.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdluseks kasutati platseebogruppi
Uuringu pikkus	Esimene raviefektiivsuse hindamine toimus 16. nädalal
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	EASI skoori muutus võrreldes platseebogrupiga.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	EASI skoor paranes patsiendigruppide lõikes alljärgnevalt (muutus võrreldes platseeboga). EASI skoori muutused 0. ja 16. nädalal doosist sõltuvates gruppides olid järgmised: 7,5mg - 39% (p=0,03), 15mg - 62% (p<0,001) ja 30mg - 74% (p<0,001).
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	EASI 100, EASI 90, EASI 75, EASI 50 skoori saavutamine 16. nädalaks võrreldes 0. nädalaga
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	EASI 50 saavutati doosist sõltuvalt alljärgnevalt: 7,5mg -51%, 15mg 70% ja 30mg 83%. EASI 75 saavutati doosist sõltuvalt järgnevalt: 7,5mg -32%, 15mg -52% ja 30mg 70%. EASI 90 saavutati doosist sõltuvalt järgnevalt: 7,5mg -15%, 15mg -25% ja 30mg 52%. EASI 100 saavutati doosist sõltuvalt järgnevalt: 7,5mg -2,4%, 15mg -9,5% ja 30mg 24%.

--	--

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed ravi ohutuse kohta on asjakohased nii taotletava ravimi kui ka alternatiivsete ravimite kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Oktoobris 2020 registreeriti Euroopa esimene JAK inhibiitor AD raviks – baricitinib, mis ei ole Eestis kättesaadav.

USA-s ja EL-is kiideti upadatsitiniib heaks aastal 2019.

Upaditsitiniibi 15mg doosi kasutavad reumatoloogid reumatoidartriidi, psoriaatrilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi korral Eestis.

AD näidustusel on dermatoloogid Eestis kasutanud upadatsitiniibi vaid antud ravimit puudutavas kliinilises uuringus.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Eestis on kättesaadav raske atoopilise dermatiidiga patsientidele süstitav dupilumab ravi. Teenus osutatakse regionaal- ja piirkondlikes haiglates koodiga 271R „bioloogiline ravi IL-4 retseptori alfa-ahela vastase antikehaga, kuni 300mg“.

Valgusravi on kättesaadavus on piiratud. Standardne konventsionaalne ravi on Eestis kättesaadav (tsüklosporiin, metotreksaat, asatiopriin, mükofenolaat mofetiil ja glükokortikosteroidid), kuid kõrvaltoimete tõttu ravimi kasutamine piiratud.

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

Taotluses on viidatus järgmisele ravijuhisele: *ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children*, kus süsteemse põletikuvastase ravi peatükis selektiivne JAK inhibiitor upadatsitiniib on kliinilistes uuringutes AD ravis kirjeldatud.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Bioloogilise ravi kogemus on olemas regionaal - ja piirkondlikes haiglates. Measure Up1 kogemus on Eesti dermatoloogidel mõõduka ja raske atoopilise dermatiidiga patsientide ravis upadatsitiniibiga. Patsiendid võtavad uuringuravimit kodus ning ravimi ohutuse ja efektiivsuse hindamine toimub ambulatoorse visiidi käigus. Kõrvaltoimete ilmnemisel peab patsient võtma raviasutusega ühendust. Keskuses käivad visiidil uuritavad iga 12 nädala möödumise ning annavad ohutusanalüüsid kõrvaltoimete riski hindamiseks.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: regionaal- ja piirkondlikes haiglates, mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravikogemusega dermatoloogid.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: nii ambulatoorses, päevastatsionaaris kui ka statsionaaris. Eelkõige ambulatoorselt, kuid võib esineda olukordi, kus ravi on vaja alustada või jätkata ka päevastatsionaaris või statsionaaris.

9.3. Raviarve eriala: dermatovenereoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: upaditsitiniibi kasutatakse AD pikaajalises ravis. Ühekordse teenuse osutamise kordade arv ei ole kohane välja tuua.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: regionaal-ja piirkondlikes haiglates on bioloogilise ravi kogemus olemas. Upaditsitiniib on suukaudne preparaat, täiendav väljaõpe on vajalik ohutusprofiili ning ravi reeglite tutvustamisega.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: regionaal-ja piirkondlikes haiglates on valmisolek olemas.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Reumatoloogia ja gastroenteroloogia erialal kasutatakse igapäevaselt JAK inhibiitoreid. Dermatoloogidel atoopilise dermatiidi ravi kogemus puudub väljapool ravimuuringuid.

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

Eestis on detsembri 2020. aasta seisuga dupilumab ravil 43 raske atoopilise dermatiidiga patsienti. Eestis on upadatsitiniibi kogemus 9 AD haigega, kes osalevad ravimuuringus. Upadatsitiniibi ravimuuringu lõppedes võib lisanduda EHK teenusele 9 patsienti. Upadatsitiniib on alternatiiviks standardsele süsteemsele ja dupilumab ravile. Dupilumab ravi vastunäidustuste või kõrvaltoimete ilmnemisel vajavad raske ja mõõduka AD patsiendid upadatsitiniib ravi.

Mõõduka ja raske AD patsiente võiks minimaalse prognoosi järgi lisanduda iga aasta ligikaudu 5 ja maksimaalse prognoosi järgi kuni 10.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule. Lisanduvad ohutusanalüüsid.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule. Lisanduvad ohutusanalüüsid. Süstitava ravimi kasutamisel õe visiidid. Valgusravi korral korduvad õe visiidid. PUVA ravi korral päevastatsionaar keskmiselt 20 korda koos protseduuridega. Raske ja mõõduka AD patsiendid võivad saada ravi ka statsionaaris.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Väheneb statsionaarse ravi vajavate AD patsientide arv. Väheneb UVB ja PUVA ravi teenuse vajadus. Upadatsitiniib ravi vähendab ambulatoorsete visiitide arvu, kui patsient käib 12 nädala tagant. Efektiivsete ohutuste pikajaliste ravimite kasutamine võimaldab vähendada korduvate ambulatoorsete visiitide osa, mille tulemusena saaks võtta enam vastu esmaseid haigeid.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Ei ole tegemist uute ravijuhtudega, kuna mõõduka ja raske AD patsiendid on juba eriarsti ravil nii ambulatoorselt kui ka statsionaarselt.

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

Lokaalsed steroidid, kaltsineuriini inhibiitorid, standardsed süsteemsed ravimid kuuluvad kõik soodusravimite hulka. Valgusravi nii ambulatoorselt kui ka päevastatsionaaris.

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

Standardne süsteemne ravi korral peab patsient käima regulaarselt raviasutusel visiidil ja vajalikud on ohutusanalüüsid. Lisaks valgusravi nõuab spetsiaalset ruumi ja aparatuuri ning väljaõppinud personali. Lokaalsed steroidid, kaltsineuriini inhibiitorid, standardsed süsteemsed ravimid kuuluvad kõik soodusravimite hulka.

Raske ja mõõduka AD patsiendid haiguse ägenedes vajavad statsionaarset ravi. Statsionaarne ravi eeldab palatite ja erialaspetsiifilise väljaõppega personali olemasolu.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel. Ravi eeldatavalt lühendab töövõimetusel perioodi.

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

Eestis on käesoleval ajal kättesaadav raske AD pikajaline ravi dupilumabiga. Mõõduka atoopilise dermatiidiga patsientidele on kättesaadav vaid konventsionaalne ravi ja sõltuvalt elukohast valgusravi.

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

Teenus on suunatud eelkõige haige ravimisele ning seeläbi paraneb märkimisväärselt ka elukvaliteet. Väheneb naha sügelemine ja paraneb uni.

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

Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidiga patsiendid ei ole üldjuhul ise võimelised teenuse eest tasuma. Raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga patsientidel on vähenenud töövõime, kui haigus ei ole adekvaatselt ravitud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Upaditsitiniib ravi alustab ja koordineerib mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi kogemusega dermatoloog ning teenus on raviasutuse eelarvega piiratud. Väär- ja liigkasutamise tõenäosus on minimaalne.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Upaditsitiniib ravi on pikajaline, mistõttu patsiendi ravisoostumus ja koostöö raviasutuse meditsiinitöötajatega on vajalik.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Mõõduka ja raske AD patsiendid, kelle EASI skoor on ≥ 16 ja BSA (body surface area) on $\geq 10\%$, kellel on süsteemne ravi näidustatud või kellel standardne süsteemne ravi ebatõhus või esinevad ebasoovitavad kõrvaltoimed või on vastunäidustatud.

17. Kokkuvõte

Atoopiline dermatiit on krooniline retsidiividega kulgev haigus, mis sageli saab alguse juba lapseeas ning haiged vajavad pikaajalist ohutut ravi. Eestis kättesaadav standardne süsteemne ravi (tsüklosporiin, glükokortikosteroidid) ei ole pikajalisel kasutamisel näidustatud. Pikajaline süsteemne immuunsupressiivne ravi AD korral metotreksaadi, asatriopriini, mükofenolaat mofetiili ja PUVA-ga on arvestatavate kõrvaltoimetega. Dupilumab on Eestis kasutusel vaid raske atoopilise dermatiidi korral alates 6. eluaastast.

Pikaajalist ohutut ravi vajavad nii mõõduka kui ka raske atoopilise dermatiidiga patsiendid, arvestades asjaolu, et haigus saab alguse lapseas.

18. Kasutatud kirjandus

1. Thaçi D et al. Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial. Lancet 2016,387:40-52. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00388-8. [Efficacy and safety of dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical treatments: a randomised, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
2. Wollenberg A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020,34,2717-2744 doi/10.1111/jdv.16892 [ETFAD/EADV Eczema task force 2020 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adults and children - PubMed \(nih.gov\)](#)
3. Guttman-Yassky E et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2020,145(3):877-884. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.11.025 [Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial - PubMed \(nih.gov\)](#)
4. Guttman-Yassky et al. Safety and efficacy of upadacitinib monotherapy in adolescents and adults with moderate -to severe atopic dermatitis: results from two pivotal, phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled studies (Measure Up1 and Measure Up2). 29th European Academy of Dermatology and venereology Congress, 29-31 October 2020, EADV Virtual Congress, Poster. [334 RAD20 Yasskey MeasureUp12poster.pdf \(revolutionizingad.com\)](#)