

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA**

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Raja 31, Tartu 50417
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	--
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	--
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Annika Volke
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral.	--
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga
2.3. Taotluse eesmärk	
<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi	

¹ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

- muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise)²
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise⁴
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁵
- Üldkulude ühikuhindade muutmise vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika“ § 36 lõikele 2⁶

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Generaliseeritud pustuloosne psoriaas (GPP) on teadmata põhjusega harvaesinev põletikuline haigus. Selle ägenemisi iseloomustab laialdane villiline lööve, millega võib kaasuda süsteemne põletikureaktsioon. GPP potentsiaalselt eluohtliku seisundi tõttu vajab enamik patsientidest ägenemiste korral süsteemset immuunsupresseerivat ravi ning seisundi monitoorimist haiglas.

GPP ravi on täna empiiriline. Kuna tegemist on harvikaigusega, polnud prospektiivseid randomiseeritud kliinilisi uuringuid varem läbi viidud. Samuti pole välja töötatud rahvusvahelist tõenduspõhist ravijuhist. GPP ravis kasutatakse tsüklosporiini, atsitreiini, metotreksaati, prednisolooni, infliksimabi, sekukinumabi, brodalumabi, iksekizumabi, tsertolizumabpegooli, risankizumabi, guselkumabi.

Spesolimab on esimene ravim, mille efektiivsust, toime saabumise kiirust ja ohutust GPP ägenemisel on kirjeldatud prospektiivses randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus. Mistap on spesolimab tõusnud esmavaliku ravimiks GPP ägenemisega patsientidel.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

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

Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ägenemine

3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

L40.1 Generaliseerunud pustuloosne ehk mädavilliline psoriaas

3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetoodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulga“

Pustuloosne psoriaas on rühm tõsiseid kroonilise või fluktueeriva kuluga põletikulisi nahahaigusi, millele on iseloomulik episoodiline valulike steriilsete mädavillikeste tekkimine nahal.[1–3] Kaheks peamiseks haigusvormiks on generaliseeritud pustuloosne psoriaas (GPP) ja palmoplantaarne pustuloos (PPP). Pustuloosne psoriaas võib esineda naastulise psoriaasi foonil või ilma selleta.

GPP on teadmata põhjusega harvaesinev autoinflammatoorne haigus, mille ägenemised kulgevad laialdase ja valuliku villilise lööbega.[4] Haigus halvendab oluliselt patsientide elukvaliteeti.[5]

Lisaks nahapuudulikkusele võivad esineda palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS), kardiovaskulaarne šokk, uveit, artriit ja neutrofiilne kolangiit. Haigus võib kulgeda nii ägenemiste ja vaibumistega kui püsida ka kroonilisena, aeg-ajalt ägenedes. Suremuseks on hinnatud 2-16%, peamisteks surma põhjusteks on septiline šokk ja multiorganpuudulikkus.

GPP ägenemised võivad olla kas spontaansed või provotseeritud. Peamisteks vallandavateks teguriteks on viirusinfektsioonid, stress, ravimid, ravimite (eeskätt glükokortikoidide) ärajätmine, rasedus. Ägenemiste sagedus on patsienditi varieeruv: 80% patsientidest on kuni 1 ägenemine aastas ja 20% 2-3 ägenemist aastas.

GPP potentsiaalselt eluohtliku seisundi tõttu vajab enamik patsientidest ägenemiste korral süsteemset immuunsupresseerivat ravi ning seisundi monitoorimist haiglas.

Kuna GPP näol on tegu haruldase haigusega, siis on tõendid ravivõtete efektiivsuse ja ohutuse kohta seni olnud väga madala kvaliteediga. Ravimi valik ja annustamine sõltub haiguse raskusest, kaasuvatest haigustest ja vastunäidustustest (vt punkti 5: „alternatiivsed ravivõimalused“). Lisaks on tähtsal kohal ravivastuse saabumise oodatav kiirus vähendamaks võimalike GPP tüsistuste kujunemist.

Olemasolevad ravijuhised toetuvad naastulise psoriaasi ravis kasutatavatele ravimitele, haigusjuhtude kirjeldustele või väikestele, avatud ja kontrollrühmata uuringutele. Esmavaliku ravimitena soovitatakse tavaliselt atsitreiini, metotreksaati, tsüklosporiini või infliksimabi, aga kasutatakse ka sekukinumabi, brodalumabi, iksekizumabi, tsertolizumabpegooli, risankizumabi, guselkumabi.[3,4,6,7] Ravi süsteemse steroidiga püütakse vältida tagasilöögi riski tõttu, ent seda kasutatakse siiski tüsistuste raviks (nt ARDS) või kui teised ravimid on vastunäidustatud. Eestis ei ole bioloogilisi ravimeid seni GPP ravis kasutatud eeskätt nende kõrge hinna tõttu, mida haigekassa ei hüvita. Ülalloetletud, naastulise psoriaasi ravis kasutatavatel bioloogilistel ravimitel puuduvad ka prospektiivsed kontrollitud uuringud GPP näidustusel.

GPP patogeneesis arvatakse olevat kesksel kohal interleukiin 36 (IL-36) signaalraja negatiivse tagasiside häirumine.[1,3,4,8] Mitmete IL-36 raja molekulide geneetilised või funktsionaalsed ekspresioonihäired põhjustavad positiivse tagasiside lingu kaudu kontrollimatu põletikuliste tsütokiinide tootmise. See omakorda indutseerib kemokiini ja neutrofiilide eksotsütoosi.

Senised kliinilised uuringud kinnitavad, et IL-36 põletikulist kaskaadi blokeerivad ravimid pakuvad võimaluse GPP ravis. Spesolimab on humaniseeritud monoklonaalne IgG antikeha, mis toimib IL-36 retseptori (IL-36R) antagonistina. Ravim blokeerib IL-36 signaalihela aktiveerumise immuunraku sees. Täpne mehhanism, mis selgitaks IL-36R blokeerimisest tingitud GPP vaibumise, pole selge.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega.

Randomiseeritud uuringuid otsiti PubMed-ist (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced>) 15. septembril 2022. Otsingu märksõnad olid „*generalized pustular psoriasis*“ või „*spesolimab*“, filtriiks „*clinical trial*“. Otsingu tulemusel leiti üks randomiseeritud topeltpime uuring, mis oli läbi viidud aastatel 2019-2021 ning hõlmas 37 keskust 12 riigis.[9]

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

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes

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

Mitmekeskuselisse randomiseeritud topeltpimedasse II faasi Effisayil-1 uuringusse haarati 53 GPP ägenemisega 21-69 aastast patsienti (keskmine vanus 43 aastat). Patsiendid randomiseeriti 2:1 rühmadesse saamaks vastavalt kas spesolimabi või platseebot.

Ägenemine pidi olema vähemalt mõõduka raskusega, s.t *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) skoor ≥ 3 , pustulatsiooni alaskoor ≥ 2 ning lööbest pidi olema haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

Uuringust jäid välja: (i) naastulise psoriaasiga patsiendid, kellel pustulid piirnesid üksnes psoriaasi naastudega, (ii) ravimindutseeritud ägeda generaliseeritud pustuloosse eksanteemiga patsiendid, (iii) eluohtliku GPP ägenemisega intensiivravi vajavad patsiendid ning (iv) parasjagu muid süsteemseid immuunmoduleerivaid ravimeid või nahale suunatud psoriaasiravi saavad patsiendid.

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Veenisisene spesolimabi (900 mg) infusioon 1. ravipäeval (n=35).

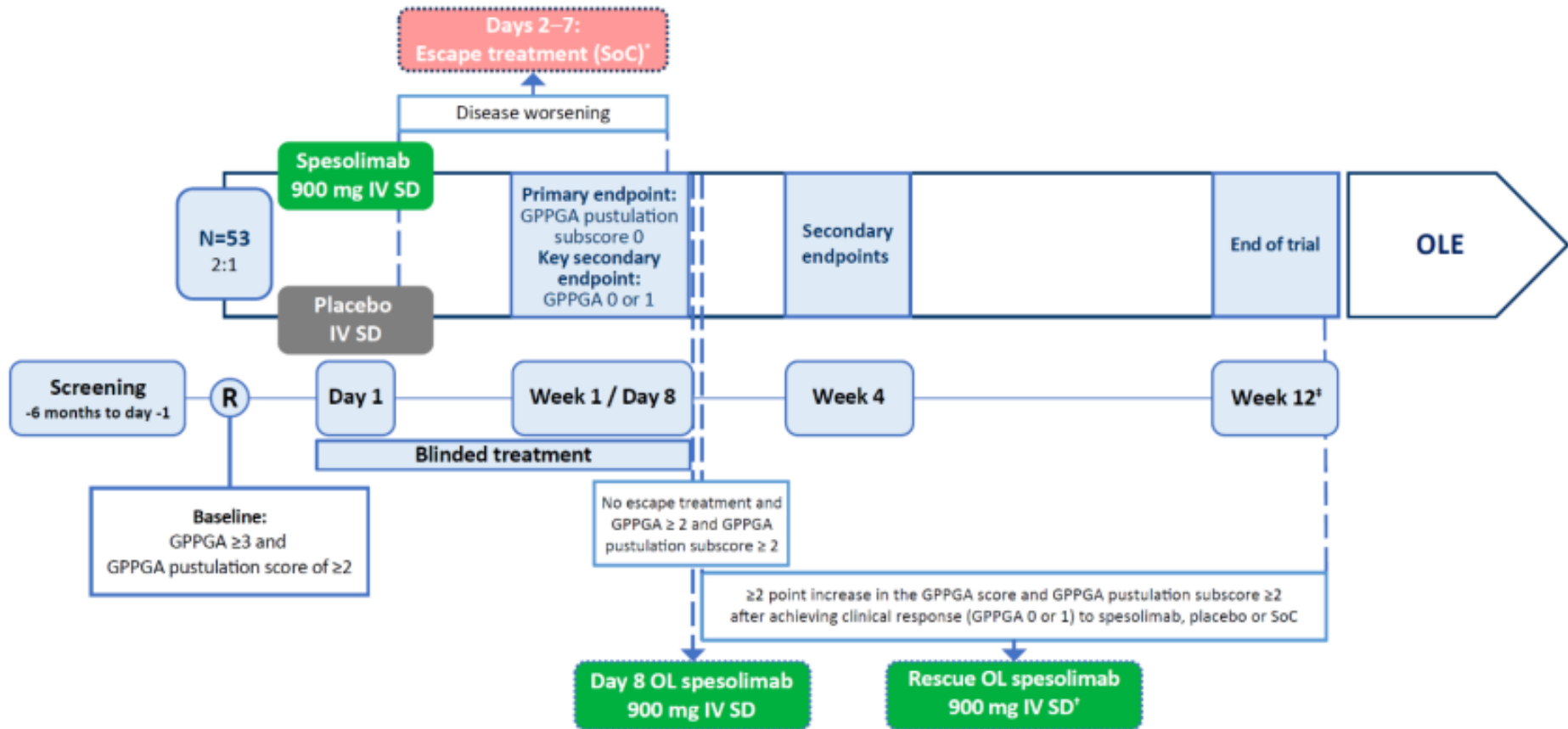
Kui GPP halvenes või progresseerus 1. uuringunädala vältel, nõudes vahetut ravi, siis võis uuringuarst rakendada ravi omal äranägemisel vastavalt ravistandardile (*escape treatment*). Kui haigus püsis stabiilsena, soovitati oodata edasise otsusega kuni 8. uuringupäevani.

Kõik patsiendid, kellel sümptomid püsisid, võisid 8. uuringupäeval ühekordselt (avatult) saada veel 900 mg annuse spesolimabi infusiooni. Seega said osad spesolimabravi rühma patsiendid (n=12, 34%) avatult

	<p>veel 2. annuse spesolimabi.</p> <p>Ka pärast 8. uuringupäeva kuni uuringu 12. nädalani, võisid need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes, saada avatult veel ühe korra 900 mg spesolimabi (<i>rescue dose</i>). Seega oli maksimaalne infusioonide arv 3.[10]</p>
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	<p>Veenisisene infusioon platseeboga 1. ravipäeval (n=18).</p> <p>Kui GPP halvenes või progresseerus 1. uuringunädala vältel, nõudes vahetut ravi, siis võis uuringuarst rakendada ravi omal äranägemisel vastavalt ravistandardile (<i>escape treatment</i>). Kui haigus püsis stabiilsena, soovitati oodata edasise otsusega kuni 8. uuringupäevani.</p> <p>Nii nagu sekkumiserühmas, võisid ka kõik platseeborühma patsiendid, kellel sümptomid püsisid, saada 8. ravipäeval avatult ühekordselt 900 mg annuse spesolimabi infusiooni. Sellega liikus enamik platseeborühma patsiente (n=15, 83%) avatud spesolimabravi rühma.</p> <p>Samuti võisid need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes perioodil pärast 8. uuringupäeva kuni uuringu 12. nädalani, saada avatult veel ühe korra 900 mg spesolimabi (<i>rescue dose</i>). Seega oli maksimaalne infusioonide arv 2.</p>
4.2.4 Uuringu pikkus	Sõltuvalt ravivastusest 12-28 nädalat (sh kahekordselt pimendatud uuring esimesed 7 päeva).
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	GPPGA skoori pustulatsiooni alaskoor 0 (ei ole nähtavaid pustuleid) 1. ravinädala lõpus.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 saavutas 19/35 (54%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 1/18 (6%) platseeborühma patsientidest [erinevus 49 protsendipunkti, 95% usaldusvahemik (CI) 21 kuni 67; p<0,001].
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<u>1. ravinädala lõpus:</u> *GPPGA skoor 0 või 1 (lööbeta või peaaegu lööbeta nahk)

	<p><u>4. ravinädala lõpus:</u> <i>*Psoriasis Area and Severity Index for Generalized Pustular Psoriasis</i> paranemine $\geq 75\%$ (GPPASI 75) <i>*valu vähenemine võrreldes uuringu algusega VAS skaalal (Visual Analogue Scale)</i> <i>*patsiendi subjektiivse hinnangu muutus võrreldes uuringu algusega PSS skaalal (Psoriasis Symptom Scale), mis hõlmab psoriaasist tingitud valu, punetust, sügelus- ja põletustunnet</i> <i>*patsiendi hinnangu muutus väsimuse mõjule igapäevastel tegevustel FACIT-Fatigue skoori põhjal (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)</i></p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>1. ravinädala lõpuks:</u> saavutas GPPGA skoori 0 või 1 15/35 (43%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 2/18 (11%) platseeborühma patsientidest (erinevus 32 protsendipunkti, 95% CI 2 kuni 53; p=0,02).</p> <p><u>4. ravinädala lõpuks</u> planeeritud tulemuste võrdlus algsete rühmade vahel osutus mitteinformatiivseks, sest 8. uuringupäeval manustati avatult spesolimabi 15 platseeborühma patsiendile.</p> <p>Selle asemel raporteeriti kirjeldavalt 4 rühma tulemusi vastavalt tegelikule saadud ravile pärast 8. uuringupäeva:</p> <p>(1) kõik 35 patsienti, kes randomiseeriti algselt spesolimabravi rühma ja kes said spesolimabi kas 1 (1. päeval) või 2 annusena (1. ja 8. päeval);</p> <p>(2) 23 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabravi rühma ja said 1 annuse spesolimabi (vaid 1. päeval);</p> <p>(3) 12 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabravi rühma ja said spesolimabi 2 infusiooni (nii 1. kui ka 8. päeval);</p> <p>(4) 15 patsienti, kes randomiseeriti algselt platseeborühma, aga kes said 8. päeval ühe annuse spesolimabi.</p> <p>12 uuringunädala vältel sai ühe annuse spesolimabi kokku 36 patsienti, kaks annust sai 13 patsienti ja kolm annust 2 patsienti.</p> <p>Uuringu disain ja tulemused alljärgnevas tabelis ja joonistel tabeli all.</p>

Uuringu disain:

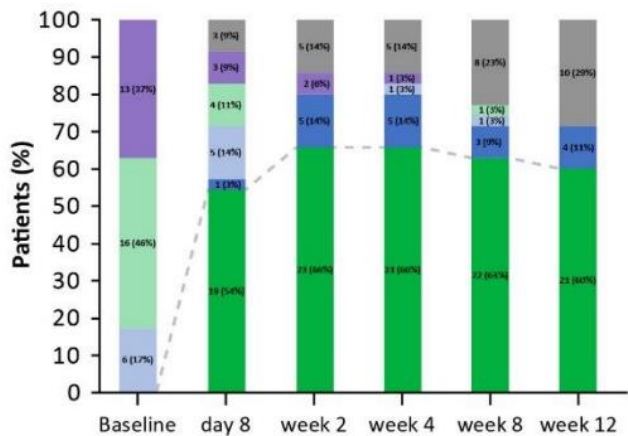


Teised tulemusnäitajad rühmiti vastavalt randomiseerimisele uuringu 1. päeval ja saadud avatud spesolimabravile uuringu 8. päeval

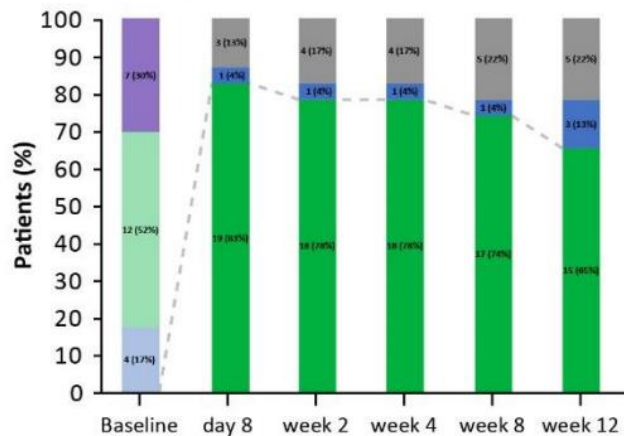
GPPASI 75 Proportion of patients – no. (%) (95% CI)	Baseline (day 1)	Week 1 (day 8)	Week 4
Spesolimab randomized all (N=35)	–	4 (11.4) (4.5, 26.0)	18 (51.4) (35.6, 67.0)
Spesolimab randomized 900 mg single dose only (N=23)	–	4 (17.4) (7.0, 37.1)	16 (69.6) (49.1, 84.4)
Spesolimab randomized 900 mg single dose + open label day 8 spesolimab (N=12)	–	0 (0.0) (0.0, 24.2)	2 (16.7) (4.7, 44.8)
Placebo randomized + open label day 8 spesolimab (N=15)	–	0 (0.0) (0.0, 20.4)	6 (40.0) (19.8, 64.3)
Pain VAS	Baseline (day 1) Median (IQR)	Week 1 (day 8) Median absolute change from baseline (IQR)	Week 4 Median absolute change from baseline (IQR)
Spesolimab randomized all (N=35)	79.8 (20, 100)	-21.3 (-55.3, -3.1)	-53.4 (-77.9, -20.2)
Spesolimab randomized 900 mg single dose only (N=23)	79.8 (62.8, 87.8)	-27.6 (-56.3, -9.6)	-63.1 (-79.8, -22.5)
Spesolimab randomized 900 mg single dose + open label day 8 spesolimab (N=12)	78.7 (75.3, 86.0)	-9.2 (-36.5, -1.0)	-44.6 (-71.2, -17.3)
Placebo randomized + open label day 8 spesolimab (N=15)	71.9 (50.0, 89.4)	-18.8 (-38.8, 18.0)	-54.3 (-79.0, 33.3)
PSS	Baseline (day 1) Median (IQR)	Week 1 (day 8) Median absolute change from baseline (IQR)	Week 4 Median absolute change from baseline (IQR)
Spesolimab randomized all (N=35)	11.0 (3.0, 16.0)	-4.0 (-7.0, 0.0)	-7.0 (-10.0, -3.0)
Spesolimab randomized 900 mg single dose only (N=23)	11.0 (9.0, 12.0)	-5.0 (-8.0, -1.0)	-7.0 (-11.0, -2.0)
Spesolimab randomized 900 mg single dose + open label day 8 spesolimab (N=12)	10.5 (9.0, 13.5)	0.0 (-3.5, 2.5)	-6.0 (-7.0, -3.5)
Placebo randomized + open label day 8 spesolimab (N=15)	10.0 (9.0, 11.0)	-1.0 (-5.0, 2.0)	-5.0 (-9.0, -2.0)
FACIT-Fatigue	Baseline (day 1) Median (IQR)	Week 1 (day 8) Median absolute change from baseline (IQR)	Week 4 Median absolute change from baseline (IQR)
Spesolimab randomized all (N=35)	14.0 (1.0, 49.0)	7.0 (1.0, 20.0)	22.0 (1.0, 31.0)
Spesolimab randomized 900 mg single dose only (N=23)	13.0 (6.0, 31.0)	12.0 (2.0, 20.0)	22.0 (3.0, 35.0)
Spesolimab randomized 900 mg single dose + open label day 8 spesolimab (N=12)	17.0 (10.0, 25.5)	4.5 (0.5, 16.5)	15.0 (5.5, 28.5)
Placebo randomized + open label day 8 spesolimab (N=15)	17.0 (6.0, 33.0)	3.0 (-3.0, 11.0)	16.0 (-19.0, 26.0)

GPPGA pustulatsiooni alaskoor 12 nädala vältel:

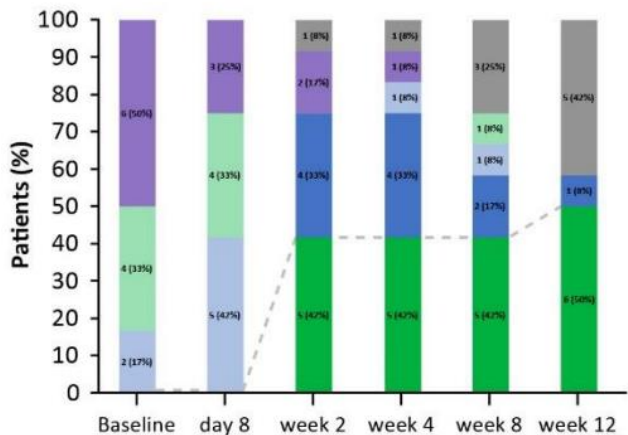
A Spesolimab Randomized All (N=35)



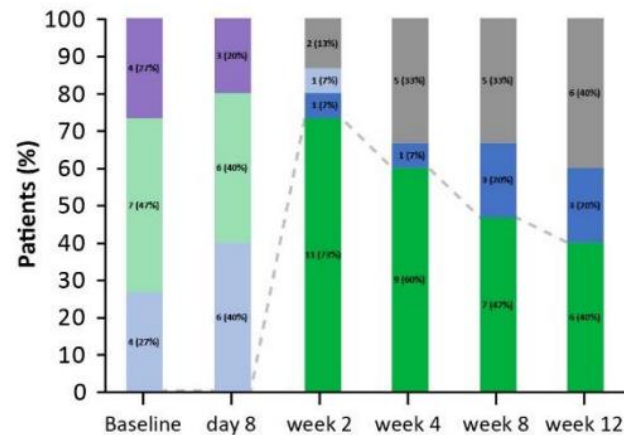
B Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose Only (N=23)



C Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose + Open Label Day 8 Spesolimab (N=12)



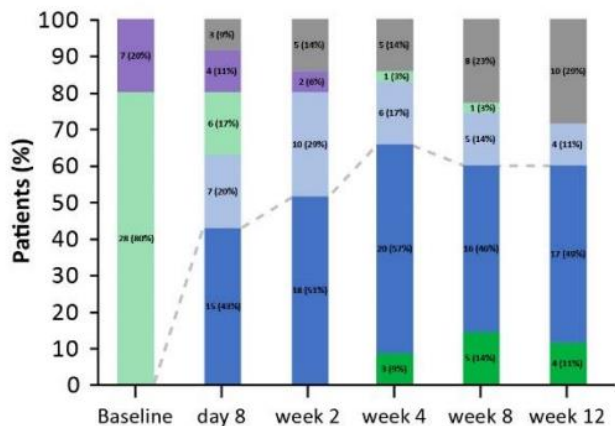
D Placebo Randomized + Open Label Day 8 Spesolimab (N=15)



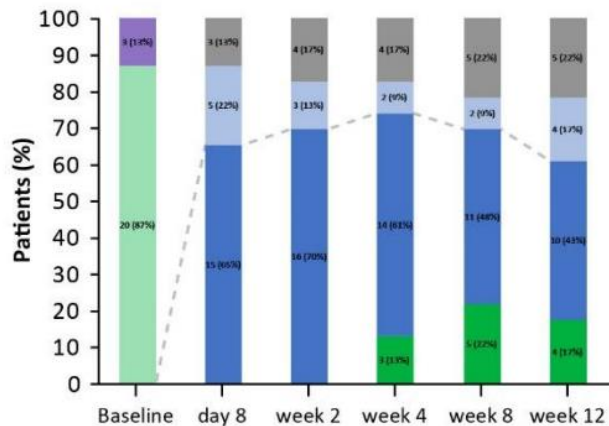
■ *Escape/rescue use
■ 0
■ 1
■ 2
■ 3
■ 4
 } GPPGA
} Pustulation
} Subscore

GPPGA skoor 12 nädala vältel:

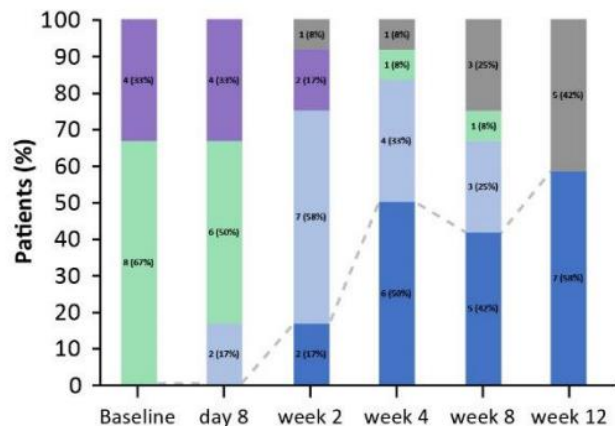
A Spesolimab Randomized All (N=35)



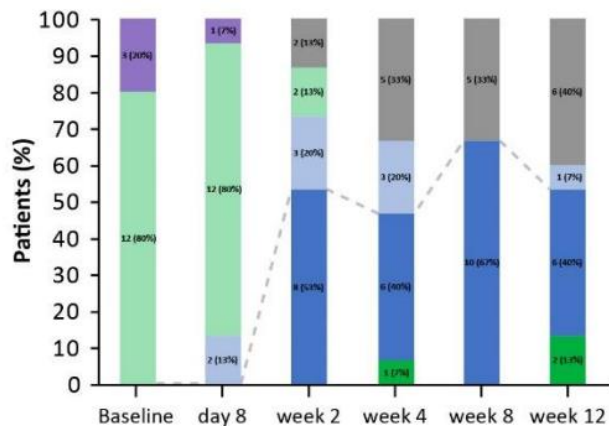
B Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose Only (N=23)



C Spesolimab Randomized 900 mg Single Dose + Open Label Day 8 Spesolimab (N=12)



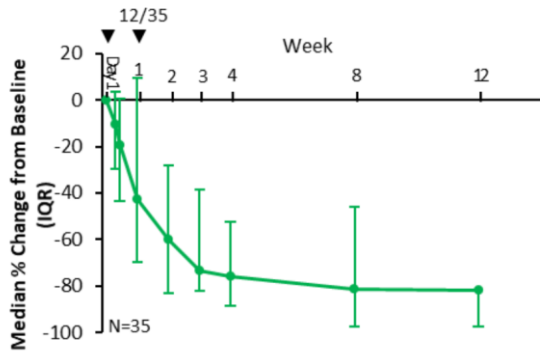
D Placebo Randomized + Open Label Day 8 Spesolimab (N=15)



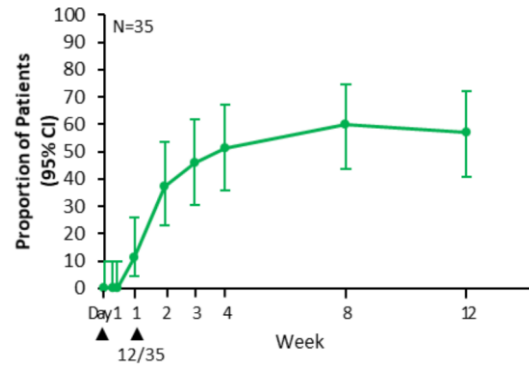
*Escape/rescue use
 0
 1
 2
 3
 4
 } GPPGA total score

Ravivastus vähemalt 1 spesolimabi annuse saanud patsientide seas

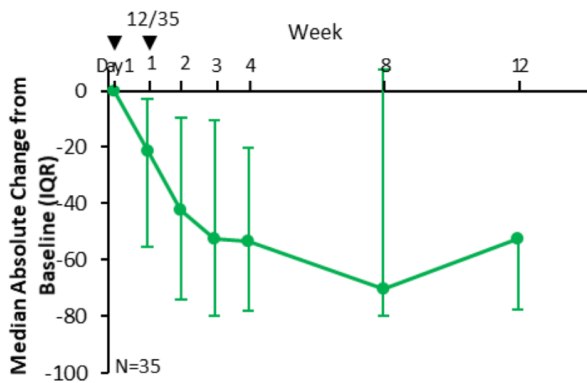
GGPASI



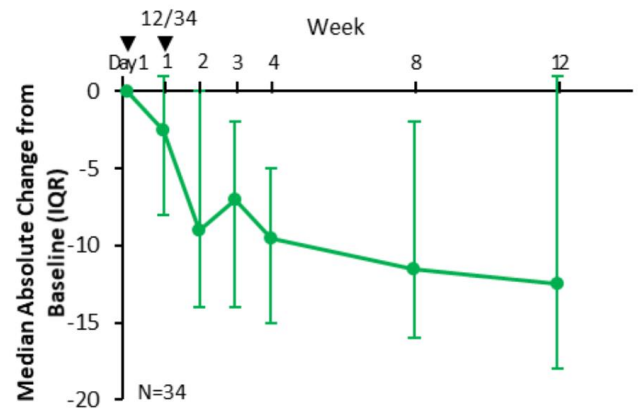
GPPASI 75



VAS



DLQI*



*Dermatology Life Quality Index, millega hinnatakse nahahaiguse mõju patsiendi elukvaliteedile

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ($\geq 1/10$)	<p>Esimese uuringunädala vältel tuli infektsioone ette 17% spesolimabravi rühma ja 6% platseeborühma patsientidest.</p> <p>Spesolimabravi rühmas esines 1. nädala vältel 2 patsiendil kuseteede infektsioon ning üksikjuhtudena baktereemia, bakteruuria, tselluliit, ohatis nahal, ohatis suus, pustul, ülemiste hingamisteede infektsioon.</p>
Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Kõrget palavikku esines 6% spesolimabravi ja 22% platseeborühma patsientidest. Kõik palavikuepisoodid esinesid GPP ägenemise foonil, aga välistada ei saa ravimist tingitud palavikureaktsioone.
Rasked kõrvaltoimed	<p>1. uuringunädalal esines raskeid kõrvaltoimeid 6% spesolimabravi saanud patsientidest ning mitte ühelgi platseeborühma patsiendil.</p> <p>Kahel spesolimabravi rühma randomiseeritud patsiendil raporteeriti raske ravimreaktsioonina DRESS (<i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i>). RegiSCAR (<i>European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions</i>) sõltumatute välisekspertide hinnangul olid reaktsioonide skoorid vastavalt 1 ja 3.⁷</p> <p>Erinevatel näidustustel läbi viidud kliinilistes uuringutes on 750st spesolimabi saanud patsiendist kolmel patsiendil kirjeldatud kõrvaltoimena Guillain-Barre sündroomi (GBS). Effisayil-1 uuringus GBS ei esinenud. [BI notification of safety report, 11 March 2022]</p>
Võimalikud tüsistused	Lisaks infektsioonidele tuli kuni 12 nädalani üksikjuhtumitena ette veel ravimindutseeritud maksakahjustust, naastulise psoriaasi halvenemist, artriiti, naha lamerakkvähki.

⁷ RegiSCAR skoor < 2 välistab DRESS-i, skoorid 2 või 3 tähistavad võimalikku DRESS-i, skoorid 4 ja 5 tõenäolist ja > 5 kindlat DRESS-i.[11]

4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi

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

Esimesel, pimendatud uuringunädalal esines kõrvaltoimeid 66% spesolimabravi rühma patsientidest ja 56% platseeborühma patsientidest, nende kokkuvõtlik tabel allpool. Ravi sõltub kõrvaltoime või tüsistuse loomusest ega erine tavapraktikast.

Kõrvaltoimete kokkuvõtlik tabel

Table 3. Summary of Adverse Events.*

Event	Week 1				Week 12†	
	Spesolimab (N=35)		Placebo (N=18)		Spesolimab (N=51)	
	No. (%)	Rate per 100 patient-yr	No. (%)	Rate per 100 patient-yr	No. (%)	Rate per 100 patient-yr
Any adverse event	23 (66)	5874.7	10 (56)	4623.4	42 (82)	981.5
Severe adverse event: RCTC grade 3 or 4	2 (6)	309.5	1 (6)	304.4	5 (10)	40.9
Investigator-defined drug-related adverse event	10 (29)	1747.6	5 (28)	1773.1	28 (55)	353.5
Serious adverse event	2 (6)	309.5	0	—	6 (12)	49.7
Death	0	—	0	—	0	—
Adverse event leading to discontinuation of spesolimab or placebo	0	—	0	—	0	—
Common adverse events‡						
Pyrexia	2 (6)	313.5	4 (22)	1404.8	5 (10)	41.3
Dizziness	0	—	2 (11)	619.1	0	—
Serious adverse events						
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms	1 (3)	154.1	0	—	2 (4)	15.9
Urinary tract infection	1 (3)	154.1	0	—	1 (2)	7.8
Drug-induced hepatic injury§	1 (3)	154.1	0	—	1 (2)	7.8
Arthritis	1 (3)	152.2	0	—	1 (2)	7.8
Worsening of chronic plaque psoriasis¶	0	—	0	—	1 (2)	7.8
Influenza	0	—	0	—	1 (2)	7.7
Squamous-cell carcinoma of skin	0	—	0	—	1 (2)	7.7

* Shown are adverse events that occurred between the start of spesolimab or placebo administration and the end of the residual-effect period (16 weeks after the placebo dose or the last dose of spesolimab). Adverse events were coded with the use of the *Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities*, version 23.1. The severity of adverse events was graded according to the Rheumatology Common Toxicity Criteria (RCTC), version 2.0. Pustular psoriasis was excluded as an adverse event from this safety analysis.

† The data set at week 12 includes patients assigned to the spesolimab group who received up to three doses of spesolimab and patients assigned to the placebo group who received open-label spesolimab at or after day 8. All adverse events from the first use of spesolimab to the residual-effect period of the last spesolimab dose are included.

‡ Shown are adverse events that occurred in at least 10% of the patients in any trial group.

§ Drug-induced hepatic injury was reflected by an increase in aminotransferase levels and was considered to be a systemic symptom of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

¶ Events involving the worsening of chronic plaque psoriasis are reflective of nonpustular psoriasis; these events were not captured in the efficacy end points.

Ülevaade kõrvaltoimetest elundkondade kaupa:

n (%) [rate/100 patient-years]	Week 1		Week 12*
	Spesolimab (N=35)	Placebo (N=18)	Spesolimab (N=51)
Adverse events by System Organ Class[†]			
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (14.3) [822.6]	2 (11.1) [593.9]	14 (27.5) [137.9]
Infections and infestations[†]	6 (17.1) [987.2]	1 (5.6) [292.2]	24 (47.1) [262.8]
General disorders and administration site conditions	9 (25.7) [1543.3]	5 (27.8) [1756.0]	13 (25.5) [127.5]
Investigations	4 (11.4) [664.1]	2 (11.1) [619.1]	7 (13.7) [61.5]
Blood and lymphatic system disorders	1 (2.9) [154.1]	2 (11.1) [640.8]	4 (7.8) [32.9]
Metabolism and nutrition disorder	3 (8.6) [484.8]	2 (11.1) [624.4]	4 (7.8) [32.4]
Nervous system disorders	4 (11.4) [655.2]	3 (16.7) [961.2]	7 (13.7) [60.5]
Musculoskeletal and connective tissue	4 (11.4) [627.0]	2 (11.1) [624.4]	11 (21.6) [101.6]
Gastrointestinal disorder	2 (5.7) [309.5]	1 (5.6) [292.2]	13 (25.5) [118.5]

*Kõigi vähemalt 1 spesolimabi annuse saanud patsientide kõrvaltoimed 12. uuringunädalaks.

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

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

Spesolimabi näol on tegu uue ravimiga ja andmed pärinevad esialgu vaid kliinilistest uuringutest. Ameerika Ühendriikide Ravimi- ja Toiduametis (FDA) on spesolimab registreeritud täiskasvanute GPP ägenemise raviks.[12]

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

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

Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
<p>Euroopas ei ole GPP ravijuhist koostatud. USA ja Jaapani ravijuhised [6,7] pärinevad vastavalt aastatest 2012 ja 2018 ning ei sisalda uuemaid andmeid. Neis toodud soovitusel on valdavalt madala või väga madala tõenduse tasemega, sest puudusid prospektiivsed kontrollitud uuringud. Ka alltoodud kolme võrdlusravimi kasutamise praktika toetub madala kvaliteediga tõendusele.</p>		
soodusravim	atsitretiin	Seni olnud esmavaliku ravim. Toime saabub aeglaselt (nädalate kuni kuudega). Ägeda GPP puhul alustatakse (vastunäidustuste puudumisel) atsitretiiniga suures annuses, kergematel juhtudel ja säilitusravina jätkatakse madalamas. Atsitretiin on teratogeenne. Võimalike kõrvaltoimete spekter on lai, nt alopeetsia, naha ja limaskestade kuivus, naha koorumine, heiliit, nägemishäired, aralgia, müalgia, luukahjustused, lipiidide sisalduse suurenemine veres, maksafunktsiooni häirumine.
soodusravim	tsüklosporiin	GPP ägenemise kiiresti kontrolli alla saamiseks võib kaaluda suures annuses tsüklosporiini, remissiooni saavutamisel jätkatakse väiksemas annuses. Tsüklosporiini kõrvaltoimete spekter on lai, sh hüpertensioon

		ja nefrotoksilisus.
soodusravim	metotreksaat	Metotreksaatraviga saabub efekt oluliselt aeglasemalt kui atsitreiini või tsüklosporiiniga. Raske haiguse puhul võib metotreksaadi imendumine soolestikust olla häiritud ja võib vaja minna parenteraalset manustamist. Metotreksaat on hemato- ja hepatotoksiline.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhisuse tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1.			

5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine. Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Tõendid GPP ravis kasutatavate ravivõtete efektiivsuse ja ohutuse kohta on seni olnud väga madala kvaliteediga, sest pole läbi viidud prospektiivseid kontrollitud uuringuid.

Effisayil-1 uuring näitas, et 54% GPP ägenemisega patsientidest saavutab ühekordse spesolimabi infusiooniga remissiooni 1 nädala jooksul pärast ravimi manustamist (GPPGA pustulatsiooni alaskoor 0). See on ligi 10× suurem tõenäosus kui platseeboga. Spesolimabravi vähendab märgatavalt valu ja parandab patsientide elukvaliteeti. Suhteliselt hea ravivastus püsib vähemalt 12 nädala jooksul.

Spesolimab on efektiivne ja kiire toimega ravim GPP ägenemise kontrolli alla saamiseks. Kiire ja tugev toime on kliiniliselt oluline haigusest tingitud tüsistuste ja surmade ennetamiseks. Peamiste kõrvaltoimetena kirjeldatakse infektsioone ja ravimreaktsioone, mistõttu on oluline patsiente nende kujunemise suhtes monitoorida.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Hinnatakse GPP raskusastet. Välistatakse infektsioonid, sh tuberkuloos. Spesolimab (900 mg) lahustatakse füsioloogilises lahuses ning infundeeritakse veeni 90-180 min jooksul. Patsienti monitooritakse infusiooni ajal ning selle järgselt võimalike kõrvaltoimete osas (süstekohta reaktsioonid, anafülaksia, aeglast tüüpi ravimreaktsioonid, infektsioonid). Haiglas viibimise kestus sõltub ravivastusest, kõrvaltoimete kujunemisest ja nende ravist.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>raviasutused, kus töötab dermatoveneroloog</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>statsionaarselt või päevaravis</p>
<p>7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>dermatoveneroloogia, intensiivravi, sisehaigused</p>
<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i></p>	<p>pole kohaldatav</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i></p>	
<p>Ravi korraldab dermatoveneroloog. Arstide ja õdede spesolimabravi läbiviimise väljaõpe toimub töö käigus.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i></p>	
<p>Raviasutuses peab töötama bioloogilise ravi läbiviimise oskusega dermatoveneroloog. Peab olema valmidus nii kiiret kui ka aeglast tüüpi ravimreaktsioonide diagnoosimiseks ja raviks (sh intensiivraviks).</p>	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis

<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>Spesolimab on Eestis saadaval eriloaga kasutamise programmi raames alates 2022.</p>
---	--

	aastast. 28. nov 2022 seisuga pole üksi patsient ravimit veel saanud.
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	--
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	--
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	--
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	--
8.6 Ravi tulemused Eestis	--

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

9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ravimit manustatakse 1-3 (keskmiselt 1,5 korda) ühe ravijuhu kohta.		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv <i>arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid</i>	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas <i>arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest</i>	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	2	1-2	3
2. aasta	2	1-2	3
3. aasta	2	1-2	3
4. aasta	2	1-2	3
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Tartu Ülikooli Kliinikumi nahahaiguste kliinikus, mille patsientuur hõlmab ~1/3 Eesti rahvastikust, on aastatel 2011-2020 ravitud 7 GPP patsienti (s.t vähem kui 1 patsient aastas). Põhja-Eesti regionaalhaigla naha- ja suguhaiguste keskuses on viimastel aastatel ravitud ühte GPPga patsienti. Arvestades, et GPP ägenemised ei kulge kõigil patsientidel raskelt, siis on punktis 9.2 prognoositud haigusjuhtude arv pigem üle- kui alahinnatud.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida <u>konkreetsetesse raviasutustesse</u>, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes	

Põhja-Eesti regionaalhaigla	dermatoveneroloogia	2
Tartu Ülikooli kliinikum	dermatoveneroloogia	2

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	voodipäevad päevaravis või statsionaaris
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	voodipäevad päevaravis või statsionaaris
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamise teenuse osutamise kordades).</i>	Ei asenda.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? <i>Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i>	GPP patsientide arv on olnud aastate lõikes stabiilne, mistõttu ravijuhtude arv jääb tõenäoliselt samaks.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Ei erine GPP tavaravist.
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku</u>	Ei ole teada.

<u>kohta ühel aastal.</u> <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuslehel olevate võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuslehel olevate kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Töövõimet pole võrreldud.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Kuna spesolimabravi efekt saabub kiiremini kui alternatiivsetel raviviisidel, siis võib eeldada, et lüheneb ka töövõimetuslehel viibimise aeg.

11. Kulud ja kulutõhusus

11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletava tehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiloahoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Ravimi maksumuse info on kättesaadav ravimi tootjalt:
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG, Eesti Filiaal

11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloa hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

Spesolimab on GPP kui potentsiaalselt eluohtliku harvikaiguse orbravim. Sellises olukorras pole konventsionaalsed kulutõhususe hindamise meetodid mitmel põhjusel kõige asjakohasemad.[13]

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

Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab</i>
---	----------------------------------	--

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ "Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord"

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

		uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
--	pole avaldatud	--

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

Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %. Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

Omaosalus pole rakendatav GPP potentsiaalselt eluohtliku seisundi ja ravimi kõrge hinna tõttu.

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.

pole tõenäoline

12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus

Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.

pole tõenäoline

12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele

Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.

pole kohaldatav

12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine

jah

12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

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

GPP põdev täiskasvanud patsient, kellel esineb vähemalt mõõduka raskusega haiguse ägenemine: GPPGA skoor vähemalt 3, pustulatsiooni alaskoor vähemalt 2 ning lööbest on haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

13. Kasutatud kirjandus

- 1 Baum P, *et al.* Pustular psoriasis: molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:1402-1412. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.035
- 2 Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol* 2018;178:614-618. doi:10.1111/bjd.16232
- 3 Benjegerdes KE, *et al.* Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckl)* 2016;6:131-144. doi:10.2147/ptt.s98954
- 4 Hoegler KM, *et al.* Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:1645-1651. doi:10.1111/jdv.14949
- 5 Kharawala S, *et al.* The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:239-252. doi:10.1080/1744666X.2019.1708193
- 6 Robinson A, *et al.* Treatment of pustular psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:279-288. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.032
- 7 Fujita H, *et al.* Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol* 2018; 45:1235–1270. doi:10.1111/1346-8138.14523
- 8 Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2022; 23:S13–S19. doi:10.1007/s40257-021-00655-y
- 9 Bachelez H, *et al.* Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:2431-2440. doi:10.1056/nejmoa2111563
- 10 Choon SE, *et al.* Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. *BMJ Open* 2021;11:e043666. doi:10.1136/bmjopen-2020-043666
- 11 Kardaun SH, *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501
- 12 https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf (vaadatud 25. novembril 2022)
- 13 Postma MJ, *et al.* Assessing the value of orphan drugs using conventional cost-effectiveness analysis: Is it fit for purpose? *Orphanet J Rare Dis* 2022;17:157-164

Taotluse esitamise kuupäev	30. novembril 2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Annika Volke <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt.</i>	--