

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE
TAOTLUS**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts
Postiaadress	Raja 31, Tartu 50417
Telefoni- ja faksinumber	Tel: 731 9700 Faks: 731 9701
E-posti aadress	annika.volke@ut.ee
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	Külli Kingo Tartu Ülikooli kliinikum, nahahaiguste kliinik Raja 31, 50417 E-post: kylli.kingo@kliinikum.ee Tel: 731 9700

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	Puudub
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p>Supuratiivne hidradeniit (HS) on krooniline, retsidiveeruv higinäärmeid haarav põletikuline nahahaigus (1,2,3). Haigust põeb ligikaudu 1% elanikkonnast, sagedamini haigestuvad naised, vanuses 20-40 eluaastat (4,5).</p> <p>HS kõige olulisem subjektiivne sümptom on valu, mis võrreldes teiste põletikuliste nahahaigustega (akne, atoopiline dermatiit, psoriaas ja naha tuumorid.) on oluliselt tugevamini väljendunud (6,7). HS mõjutab väga tugevalt patsientide elukvaliteeti, kusjuures HS mõju elukvaliteedile on märkimisväärselt suurem võrreldes teiste krooniliste dermatoosidega (8,9). 42.9% HS haigetest põeb depressiooni (10).</p> <p>HS diagnoos hilineb sageli ja konventsionaalsete ravimeetodite efektiivsus on madal. HS komplikatsioonideks on haiguskollete armistumisega kaasuvad kontraktuurid, risk lamerakulise nahavähi tekkeks ja krooniline lümfödeem. Lisaks esineb HS haigetel sagedamini kaasuvate haigustena aneemia, metaboolne sündroom, põletikuline soolehaigus ning süsteemne amüloidoos (11,12,13). Nii komplikatsioonide vältimiseks kui kaasuvate haiguste varajaseks diagnoosimiseks ja raviks on äärmiselt oluline HS varajane diagnoosimine ja efektiivne ravi.</p> <p>HS kaasaegse ravi põhimõtted on toodud HS Euroopa S1 ravijuhises (14). Uue teenuse „Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse</p>

	<p>hidradeniidi korral“ lisamisel tekib võimalus olulisel määral parandada HS ravitulemusi ning patsientide elukvaliteeti.</p> <p>Kohaldamise tingimused: Ravi osutatakse mõõduka ja raske HS patsiendile (Hurley II ja III st), kellel haigus on olnud resistentne senistele konventsionaalsetele ravimeetoditele.</p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<p><input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu¹</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine²</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine³</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine⁴</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust⁵</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine⁶</p> <p><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</p> <p>Ettepaneku eesmärk on lisada loetellu uus teenus nimetusega „Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral“.</p> <p>Teenus on vajalik HS mõõdukat ja rasket vormi põdevatele patsientidele ravi tõhustamiseks ja elukvaliteedi parandamiseks.</p>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<p><input type="checkbox"/> Üldarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid</p> <p><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid</p> <p><input type="checkbox"/> Operatsioonid</p> <p><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid</p> <p><input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega</p> <p><input type="checkbox"/> Hambaravi</p> <p><input type="checkbox"/> Kompleksteenused</p> <p><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)</p> <p>Teenuse peaks lisama Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu paragrahvi 59.</p>

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Meditsiiniline näidustus: HS kriteeriumitel põhinev diagnoos, mõõduka või raske haigusvormi esinemine, haigus on resistentne eelnevatele konventsionaalsetele ravimeetoditele

HS diagnoos põhineb järgmistel kriteeriumitel:

1) Esmased positiivsed diagnoosikriteeriumid:

- ✓ anamneesis korduvalt (vähemalt 2-3 korda 6 kuu jooksul) esinevad valulikud ja/või supuratiivsed haiguskolded;
- ✓ kliinilises pildis sõlmede, abstsesside, fistlite ja armide esinemine nahavoltides, eelislokalisatsiooniga kaenlaalustes, kubemevoltides ja anogenitaalpiirkonnas, kuid haaratud võivad olla kõik teised nahavoldid, sh ka rinnavoldid, tuharad ja kukal.

2) Teised positiivsed diagnoosikriteeriumid:

- ✓ perekonnas HS esinemine;
- ✓ haiguskoldest võetud bakterioloogiline külv on negatiivne, esineb normaalne mikrofloora.

HS klassifikatsioon

HS klassifitseeritakse haiguse raskusastme alusel Hurley järgi (13):

I staadium: üksikute või mitmete abstsesside esinemine ilma armistumise ja fistliteta

II staadium: korduv üksikute või mitmete abstsesside esinemine koos armistumise ja fistlite tekkega

III staadium: difuusselt mitmete abstsesside ja fistlite esinemine

I staadium esineb 68% patsientidest, II staadium 28% patsientidest ja III staadium 4% patsientidest (14).

HS ravi

HS ravi sõltub haiguse mõjust patsiendile ja haiguse raskusastmest (4,14). Kerge haigusvormi korral kasutatakse peamiselt paikseid antiseptikume ja antibiootikume (klindamütsiini), kuid ravitulemused on enamasti tagasihoidlikud.

Mõõduka ja raske haigusvormi korral kasutatakse süsteemset antibakteriaalset ravi: klindamütsiin 300 mg kaks korda päevas + rifampitsiin 300 mg kaks korda päevas 10 nädalat (rifampitsiin pole Eestis kahjuks reaalselt kättesaadav). Vajadusel kombineeritakse ravi põletikuvastate preparaatidega: süsteemsed glükokortikosteroid (prednisoloon 0,5-0,7mg/kg lühiaegsete kuuridena), dapsoon (25-200 mg päevas 3 kuud), tsüklosporiin (2-6 mg/kg 6-7 kuud), retinoid (atsitretiin 0,25-0,88 mg/kg kohta 3-12 kuud). Ravi atsitretiiniga soovitatakse alustada juba haiguse varajases staadiumis. Isotretinoiini raviefekt hidradeniidi korral on tagasihoidlik.

Medikamentooset ravi kombineeritakse kirurgiliste ravimeetoditega (sh. laserraviga). Kui konventsionaalsed ravimid on osutunud ebaefektiivseteks, siis on näidustatud bioloogiline ravi. HS Euroopa S1 ravijuhises (14) on bioloogilistest ravimitest adalimumab toodud ära ühe valikuna infliksimabi kõrval.

Adalimumab on TNF α vastane monoklonaalne inimese IgG1 antikeha, mis on oma efektiivsust ja ohutust tõestanud erinevate krooniliste immuunpõletikuliste haiguste ravis (nt reumatoidartriit, psoriaas, psoriaatiline artriit). Adalimumabi efektiivsus HS ravis on tõestatud randomiseeritud II ja III faasi kliinilistes ravimuringutes (17,18,19,20,21). Adalimumab on Euroopa Liidus ainus HS näidustusel registreeritud bioloogiline ravim.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Uuringuid otsiti PubMed'ist kasutades märksõnu “*adalimumab, hidradenitis suppurativa*“, otsingu kriteeriumiks olid ingliskeelsed publikatsioonid, mis on avaldatud alates 2006. aastast. Otsingu tulemusel leitud 59 publikatsiooni, millest käesolevas taotluses on kajastatud kolme randomiseeritud kliinilise uuringu tulemused. Lisaks on käsitletud taotluses kahe kõige mahukama randomiseeritud kliinilise uuringu PIONEER I ja PIONEER II tulemused, mis on esitatud teesidena rahvusvahelistel kongressidel.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet⁷</i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiülevõtte</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
1	Miller et al, 2011(17)	B, topeltpine randomiseeritud kliiniline uuring	21 HS patsienti	Patsiendid randomiseeritud 1:1: ja said s/c adalimumab'i annuses 80mg 0 nädalal, edasi 40mg igal teisel, nädalal või platseebot.	Märkimisväärne paranemine saavutati 2 nädalaks, ravitulemused ei erinenud statistiliselt oluliselt uuringugrupide vahel 12. ravinädalaks	Platseebo
2.	Kimball et al, 2012 (18)	B, topeltpine randomiseeritud kliiniline uuring M10-467 uuring	154 HS patsienti	Patsiendid randomiseeritud 1:1:1 ja said s/c adalimumab'i annuses 40mg nädalal, 40mg igal teisel nädalal või platseebot.	17,6% patsientidest saavutas 16. nädalaks ravivastuse grupis, kus adalimumabi manustati 40mg nädalal, 9,6% grupis, kus ravimit manustati 40mg igal teisel nädalal. Uuringu tulemused on esitatud joonistel 1-5	Platseebo

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

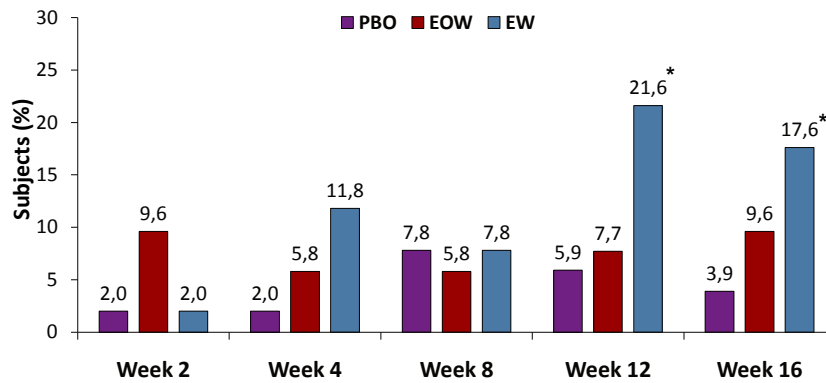
D – muu, selgitada.

3.	<i>Kimball et al. 2015 (19)</i>	<i>B, topeltpime randomiseeritud kliiniline uuring</i>	<i>132 HS patsienti</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1:1 ja said s/c adalimumab'i annuses 40mg nädalas, 40mg igal teisel nädalal või platseebot.</i>	<i>16. ravinädalaks saavutas ravivastuse (HiSCR - hidradenitis suppurativa clinical response) 54.5% uuritavatest, kellele manustati ravimit 40mg nädalas, 33.3% uuritavatest, kes said ravimit igal teisel nädalal ja 25.6% uuritavatest, kes olid platseebo grupis.</i>	<i>Platseebo</i>
4.	<i>Kimball et al., 2015 (20)</i>	<i>B, topeltpime randomiseeritud kliiniline uuring PIONEER I</i>	<i>307 HS patsienti</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1 ja said s/c adalimumab'i annuses 160mg 0 nädalal, 80mg 2. ravinädalal ja edasi 40mg nädalas alates 4. ravinädalast, või platseebot.</i>	<i>12. ravinädalaks saavutas ravivastuse (HiSCR) 48,1% ADA patsientidest vs 26% platseebo patsientidest . Uuringu tulemused on esitatud joonistel 6-8</i>	<i>Platseebo</i>
4.	<i>Jemec et al., 2015 (21)</i>	<i>B, topeltpime randomiseeritud kliiniline uuring PIONEER II</i>	<i>326 HS patsienti</i>	<i>Patsiendid randomiseeritud 1:1 ja said s/c adalimumab'i annuses 160mg 0nädalal, 80mg 2. ravinädalal ja edasi 40mg nädalas alates 4. ravinädalast, või platseebot.</i>	<i>12. ravinädalaks saavutas ravivastuse (HiSCR) 58,9,1% ADA patsientidest vs 27,6% platseebo patsientidest. Uuringu tulemused on esitatud joonistel 6-8</i>	<i>Platseebo</i>

Joonis 1. M10-467 uuringu esmased tulemused

Primary Efficacy Endpoint: Proportion of patients achieving clinical response (HS-PGA)

- HS-PGA 0/1/2 with at least 2 grades of improvement



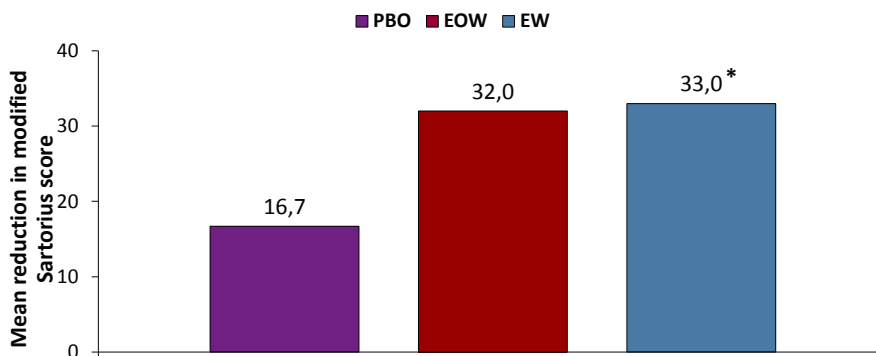
*p<0.05, EW versus PBO. ITT, NRI. 15 out of 16 responders at Week 16 were Hurley Stage I or II.

Kimball A, et al. Ann Intern Med 2012;157:846-855

Joonis 2. M10-467 uuringu teised hindamistulemused

Secondary Efficacy Endpoint: Modified Sartorius Score (Reduction from baseline → Week 16)

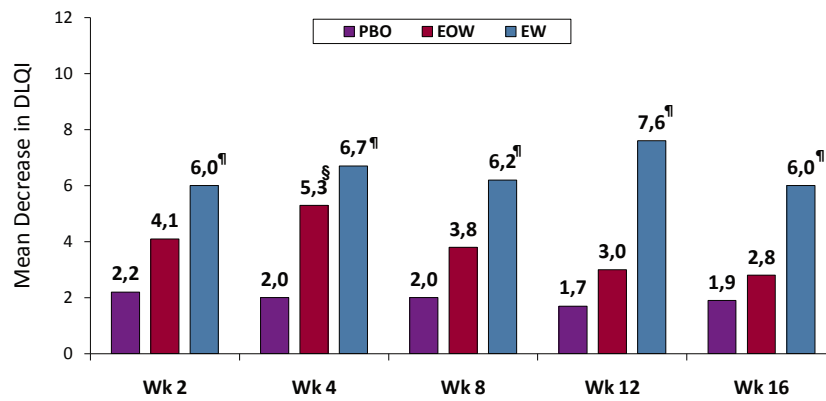
Mean baseline modified Sartorius scale for PBO=104.7; EOW=97.6; EW=114.4



*p<0.05 EW vs PBO. PBO, n=46; EOW, n= 51; EW, n=46. ITT, LOCF.
Kimball A, et al. Ann Intern Med 2012;157:846-855

Joonis 3. M10-467 uuringu teised hindamistulemused

Secondary Efficacy Endpoint:
Decrease in DLQI



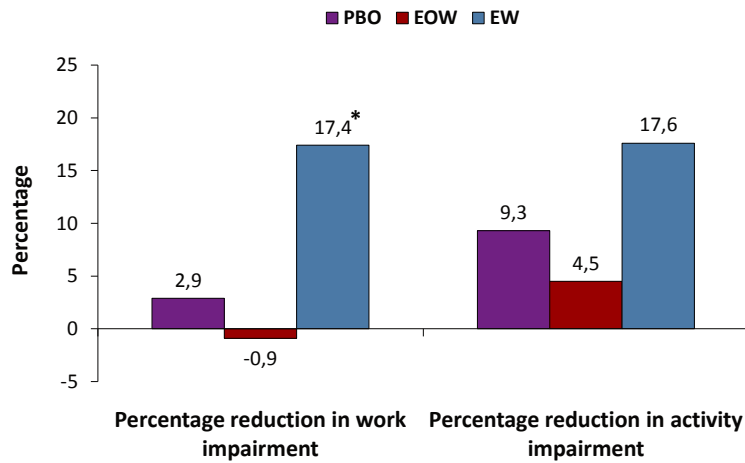
Mean baseline, DLQI: PBO=15.4; EOW=13.5; EW=16.4

[¶]p<.001, [§]p<.01 active vs. placebo, ITT, LOCF.

Kimball A, et al. Ann Intern Med 2012;157:846-855

Joonis 4. M10-467 uuringu teised hindamistulemused

Secondary Efficacy Endpoint:
Improvements in Work Productivity and Activity Levels



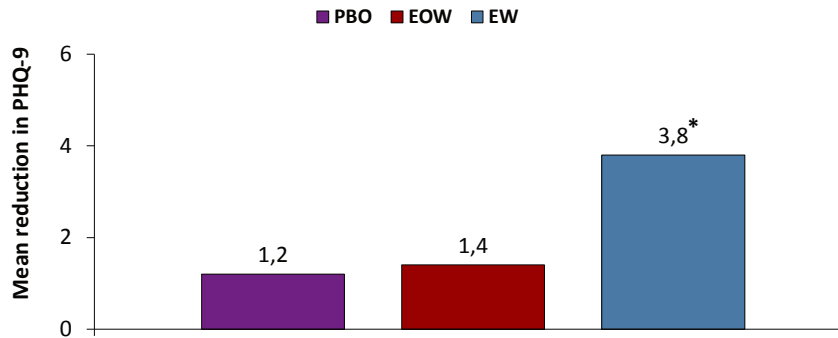
*p<0.05 EW vs PBO

Kimball A, et al. Ann Intern Med 2012;157:846-855

Joonis 5. M10-467 uuringu teised hindamis tulemused

Secondary Efficacy Endpoint: Reduction in PHQ-9 Depression Severity Score

Mean baseline PHQ-9 for PBO=9.2; EOW=8.1; QWK=10.8
Scores of 10–14 are seen in patients with minor depression;
an improvement of ≥ 5 is considered 'adequate' response to anti-depressant¹



*p<.05 active vs. placebo. N=45 for PBO, 49 for EOW, 45 for EW. ITT, LOCF.

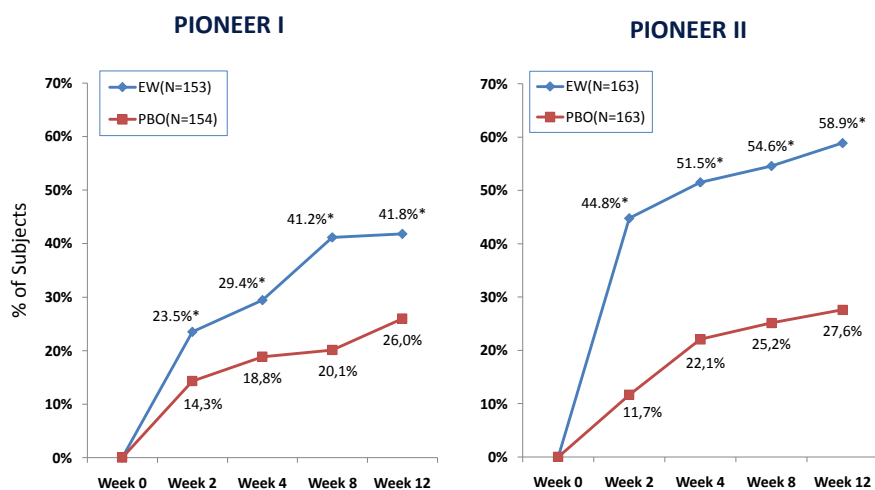
¹http://www.mhqp.org/guidelines/preventivePDF/PHQ_9_Eng.pdf

Kimball A, et al. Ann Intern Med 2012;157:846-855

HS Training Session | 25-February-2015 | Copyright © 2015 AbbVie 13

Joonis 6. PIONEER I ja II uuringute esmased tulemused

Period A Primary Efficacy Endpoint: HiSCR at Week 12



* Statistically significant with P-value less or equal to 0.05

abbvie

HS Training Session | 25-February-2015 | Copyright © 2015 AbbVie 31

Joonis 7. PIONEER I ja II uuringute teised tulemused

Ranked Secondary Endpoints Results (Week 12)

PIONEER II	PBO (N=163)	ADA EW (N=163)	Difference (95%CI) ^a	p-value
AN Count of 0, 1, 2 in Hurley Stage II [n, (%)]	28 (32.2%)	44 (51.8%)	19.5% (4.7%, 34.2%)	0.010
Skin pain (NRS30- at worst) [n, (%)]	23 (20.7%)	48 (45.7%)	25.1% (12.7%, 37.6%)	<0.001
Modified Sartorius scale (mean; improvement)	9.5	28.9	19.4 (10.1, 28.6)	<0.001

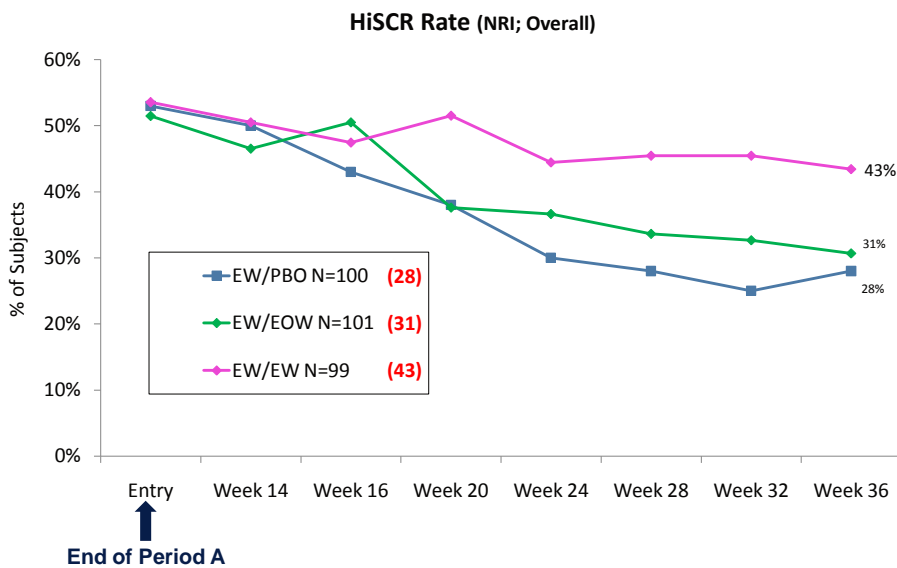
a: stratum-adjusted.

PIONEER I	PBO (N=154)	ADA EW (N=153)	Difference (95%CI) ^a	p-value
AN Count of 0, 1, 2 in Hurley Stage II [n, (%)]	24 (28.6)	24 (28.9)	0.3 (-13.4, 14.1)	0.961
Skin pain (NRS30- at worst) [n, (%)]	27 (24.8)	34 (27.9)	3.1 (-8.6, 14.2)	0.628
Modified Sartorius scale (mean; improvement)	15.7	24.4	8.7 (19.7, -2.4)	0.124

a: stratum-adjusted.

Joonis 8. PIONEER I ja II period B tulemused

Period B HiSCR Results (ITT_B Population) (NRI)



3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

HS Euroopa S1 ravijuhises (14) on bioloogilistest ravimitest adalimumab toodud ära ühe valikuna infliksimabi kõrval.

Adalimumab on ainus HS raviks mõeldud bioloogiline ravim, mis on Euroopa Liidus registreeritud näidustusega mõõduka kuni raske hidradeniidi raviks täiskasvanutel.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Ravimuuringute käigus on adalimumabi saanud umbes 700 HS patsienti. Kuna nii adalimumab kui infliksimab on ravijuhistes olemas, siis maailmas kasutuskogemus olemas ka HS näidustusel.

Eestis kogemus HS näidustusel puudub.

Samas tuleb rõhutada, et adalimumabi kasutamise kogemus on väga suur nii maailmas kui ka Eestis adalimumabi teistel terapeutilistel näidustustel: reumatoidartriit, juveniilne idiopaatiline polüartriit, psoriaatiline artriit, psoriaas, Crohn'i tõbi ja haavandiline koliit.

3.5. meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Alternatiivsete ravimina on Eestis kasutusel TNF alfa inhibiitorid: infliksimab, etanertsept ja IL12/23inhibiitor ustekinumab. Võrdlusuuringud erinevate bioloogiliste ravimitega HS näidustusel puuduvad. Tabelis on esitatud andmed erinevate bioloogiliste ravimite kogemusest HS korral (22).

The quality of biologic data varies

Biologics	# of papers	Level of evidence			Responders (%)	Non-responders (%)
		A	B	C		
Total	66	3	17	48		
Adalimumab	15*	1	5	9	79	21
Etanercept	9	1	5	3	56	44
Infliximab	42	1	7	34	89	11
Ustekinumab	2			2	75	25

	# patients	Significant Response	Moderate Response	No response
Adalimumab	68	30 (49%)	24 (35%)	14 (21%)
Etanercept	54	21 (39%)	9 (17%)	24 (44%)
Infliximab	147	74 (56%)	57 (39%)	16 (11%)
Ustekinumab	4	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)

* Does not include Kimball et al 2012 Phase II data

Blok, BJD, 2013

abbvie

Company Confidential © 2013 53

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Taotletav teenus ei ole seotud kehtivate tervishoiuteenustega.

Taotletav teenus võimaldaks tõhusamat ravi mõõdukat ja rasket haigusvormi põdevatele HS

patsientidele.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Tulenevalt haiguse patogeneesist, kliinilisest väljendusest, HS diagnoosimise ja ja ravikogemusest on taotletava teenuse osutajateks dermatoloveneroloogid. Teenuse osutamine toimub ambulatoorses osakonnas (ambulatoorses) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes näidatud head ravitulemust 12. ravinädalaks ligikaudu 40-60% adalimumab-ravi saanud patsientidel (vt. punkt 3.2), seega võime eeldada, et adalimumab'i kasutamine võimaldab saavutada paremaid ravitulemusi. Kui kaua peaks ravi kestma, pole teada. Ravi lõpetamisel esinesid relapsid keskmiselt 11. nädalal, aga haiguse aktiivsus oli relapsite esinemisel patsientidel madalam.

4.2.teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Adalimumab'i kõrvaltoimete profiil ei erine oluliselt teistest bioloogilistest ravimitest. Kliinilistes ravimuuringutes on adalimumab'i kõige sagedasemaks kõrvaltoimeks HS patsientidel süstekoha reaktsioon (adalimumabi grupis: 20%, platseebo: 14%). Adalimumabi grupis esines suurem infektsioonidesse haigestumise risk võrreldes platseeboga: Sagedamini esinesid järgmised infektsioonid: ülemiste hingamisteede infektsioonid, bronhiidid, kuseteede infektsioonid. Uuringutes on kirjeldatud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid: kopsupõletik, septiline artriit, postoperatiivne infektsioon, roospõletik, divertikuliit ja püelonefriit. Uuringutes on raporteeritud ANA, anti-dsDNA antikehade ja "luupusesarnase sündroomi" esinemist. Harvadel juhtudel võib adalimumab soodustada pahaloomuliste kasvujate, eriti lümfoomi teket (18,23,24).

Kõige mahukamates randomiseeritud kliinilistes uuringutes HD näidustusel – PIONEER I ja PIONEER II – raporteeriti kõrvaltoimeid vastavalt platseebogrupis 61,8% vs adalimumabi grupis 52,9% (PIONEER I) ning platseebogrupis 66,9% vs adalimumabi grupis 57,7% , (PIONEER II). Kõrvaltoimete profiil oli sarnane eelnevalt kirjeldatud uuringutes esinenud kõrvaltoimetega.

Naispatsiendid peavad kasutama rasestumisvastaseid vahendeid kuni viis kuud pärast viimast adalimumabi annust. Kui patsient rasestub adalimumab-ravi ajal, siis tuleb rasedus katkestada. Adalimumabil ei ole kirjeldatud loote toksilisust (FDA klassifikatsioon B). Imetamise ajal on adalimumab vastunäidustatud, kuna võib erituda rinnapiimaga.

4.3.punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Anafülaktilisi reaktsioone on adalimumabi kasutamisel esinenud väga harva, kuid vastavalt reaktsiooni raskusastmele tuleb ravimi manustamine katkestada ja rakendada esmaabi võtteid (paikselt glükokortikosteroid kreem, antihistamiinikumid, i/v glükokortikosteroid, i/v adrenaliin, bronhilõõgastid inhalatsiooni teel ja või i/v metüülksantiin; i/v vedeliku manustamine, intubatsioon ja kunstlik kopsude ventilatsioon).

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid uuringutes kerge või keskmise raskusega ülemiste hingamisteede infektsioonid, mille puhul patsiendid ei vaja ravi või kasutatakse ambulatoorselt antibakteriaalset ravi.

4.4.taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenuse rakendamisel lisakulutused puuduvad. Mõõduka ja raske haigusvormiga HS patsiendid, kelle haigus ei ole raviga kontrollitud, vajavad regulaarseid eriarsti visiite. Seetõttu ei ole ette näha antud teenuse rakendamisega patsientidele osutatavate teenuste hulga tõusu adalimumabi ravi teostamisel Arvestades uuringute põhjal näidatud adalimumabi eeldatavat head efekti HS ravis, võib eeldada edaspidi olulist tervishoiuteenuste ja soodusravimite kulude kahanemist.

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

HS patsientidele, kellel seniste raviskeemidega ei ole saavutatud remissiooni, on adalimumab-ravi rakendamine äärmiselt oluline nii parema raviefekti saavutamisel kui ka sotsiaalmajandusliku olukorra parandamiseks.

Selgelt piiritletud näidustuste ja tervishoiuteenuse osutamise kriteeriumide jälgimine dermatoveneroloogidest koosneva konsiiliumi poolt välistavad ravimi väärkasutamise.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi soo, rahvuse jms mõju ravisoostumusele ja/või ravitulemustele on prognoosimatu. Raviefekt ei ole ravi alustamisel ennustatav.

5. Vajadus

5.1.Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal <i>t</i> * 2017	Patsientide arv aastal <i>t</i> +2018	Patsientide arv aastal <i>t</i> +2 2019	Patsientide arv aastal <i>t</i> +3 2020
1	2	3	4	5
L73.2	15	17	19	21

**t* – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Eestis puudub statistika hidradeniidi esinemissageduse kohta. Teadaolevatel andmetel võiks hidradeniiti põdeda ligikaudu 1% Eesti elanikkonnast. Arvestades uuringutes näidatud head ravitulemust 12. ravinädalaks ligikaudu 40-60% patsientidest, siis patsientide arv ei tohiks märkimisväärselt kumulatiivselt kasvada, sest osal haigetest on võimalik ravi lõpetada ning selle arvelt võtta teenusele uusi haigeid. Kui kaua peaks ravi kestma, pole teada.

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Ühele patsiendile arvestatakse keskmiselt 13 raviteenust aastas. Tootja ettepanek on sõlmida riskijagamise leping Haigekassaga ning pakkuda kulude optimeerimist. Arvestatud nimetatud asjaolusi, siis prognoosime teenusemahtu järgnevalt:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2017*	Teenuse maht aastal t+1 2018	Teenuse maht aastal t+2 2019	Teenuse maht aastal t+3 2020
L73.2	195	221	247	273

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorselt) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames. Võimaliku raske ülitundlikkusreaktsiooni tekke ohu tõttu on vajalik intensiivravi palati olemasolu koos vajaliku personaliga.

6.2.patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsienti tuleb nõustada esimesel manustamiskorral õigest subkutaansest süstetehnikast. Edaspidi manustab patsient ravimit ise.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorselt) eriarsti vastuvõtu raames. Ravimi ettevalmistuse ja raviprotseduuri kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Raviteenust võivad osutada kõik raviasutused, kus töötab supuratiivse hidradeniidi diagnoosimise ja ravi kogemusega dermatoveneroloog ning kus on protseduuri läbiviimise tingimused täidetud.

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Raviteenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on kindlasti olemas regionaal-, kesk- ja üldhaiglates.

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.

7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Raviteenuse maht ja osutatav kvaliteet ei ole omavahelises seoses.

7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Valmisolek uue teenuse pakkumiseks on olemas, lisapersonali ega seadmeid selleks vaja ei ole.

8. Kulutõhusus

8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral, 4-nädalane ravikuur

– ****

			Juurdehindlus ***	Käibemaks 9%
	Hulgimüügiostuhind	****	****	****
		mg	Pakke N2	
1. ravitsükkel	Päev 1.	160 mg	2,00	****
	Päev 15.	80mg	1,00	****
	Päev 29.	40mg	0,50	****
2. ravitsükkel	nädal 5	40mg	0,50	****
	nädal 6	40mg	0,50	****
	nädal 7	40mg	0,50	****
	nädal 8	40mg	0,50	****
3. ravitsükkel	nädal 9	40mg	0,50	****
	nädal 10	40mg	0,50	****
	nädal 11	40mg	0,50	****
	nädal 12	40mg	0,50	****
4. ravitsükkel	nädal 13	40mg	0,50	****
	nädal 14	40mg	0,50	****
	nädal 15	40mg	0,50	****
	nädal 16	40mg	0,50	****
5. ravitsükkel	nädal 17	40mg	0,50	****
	nädal 18	40mg	0,50	****
	nädal 19	40mg	0,50	****
	nädal 20	40mg	0,50	****
6. ravitsükkel	nädal 21	40mg	0,50	****
	nädal 22	40mg	0,50	****
	nädal 23	40mg	0,50	****
	nädal 24	40mg	0,50	****

7. ravitsükkel	nädal 25	40mg	0,50	****
	nädal 26	40mg	0,50	****
	nädal 27	40mg	0,50	****
	nädal 28	40mg	0,50	****
8. ravitsükkel	nädal 29	40mg	0,50	****
	nädal 30	40mg	0,50	****
	nädal 31	40mg	0,50	****
	nädal 32	40mg	0,50	****
9. ravitsükkel	nädal 33	40mg	0,50	****
	nädal 34	40mg	0,50	****
	nädal 35	40mg	0,50	****
	nädal 36	40mg	0,50	****
10. ravitsükkel	nädal 37	40mg	0,50	****
	nädal 38	40mg	0,50	****
	nädal 39	40mg	0,50	****
	nädal 40	40mg	0,50	****
11. ravitsükkel	nädal 41	40mg	0,50	****
	nädal 42	40mg	0,50	****
	nädal 43	40mg	0,50	****
	nädal 44	40mg	0,50	****
12. ravitsükkel	nädal 45	40mg	0,50	****
	nädal 46	40mg	0,50	****
	nädal 47	40mg	0,50	****
	nädal 48	40mg	0,50	****
13. ravitsükkel	nädal 49	40mg	0,50	****
	nädal 50	40mg	0,50	****
	nädal 51	40mg	0,50	****
	nädal 52	40mg	0,50	****
aastaneravikulukokku				****

Teenuse lõpliku hinna selgitamiseks ja võimaliku riski jagamise kokkulepete arutamiseks palume konsulteerida ravimi müügiloa hoidjaga.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) poolset kulutõhususe hinnangut on oodata juunis 2016.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag520>

8.2.teenuse osutamise kaasnivate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku

kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Teenuse osutamisega ei kaasne lisanduvaid teenuseid ega soodusravimeid.

Antud teenuse alternatiiviks võiks pidada kirurgilist ravi e. haiguskolde ekstsisiooni ja nihutusplastikat. Vastavad teenused on kodeeritud Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus järgmiselt:

Tervishoiuteenusenimetus	Kood	Hind EUR
Tüsiline haavade ekstsisioon, kirurgiline korrastus operatsioonitoas	0Q2109	272,02
Nahaplastika „toitval jalal“	0Q2111	345,5

8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Antud teenuse kohaldamine ei põhjusta töövõimetust, samas kui haigus ise on olulise mõjuga patsiendi võimele tööd teha või töökoht säilitada (25).

8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Seoses ravimi manustamisega raviasutuses, jääb patsiendi kanda transpordikulu raviasutusse. Muud patsiendipoolsed kulutused puuduvad. Patsiendi kulutusi on võimalik viia miinimumini, kuna ravimit on võimalik manustada ka kodustes tingimustes Patsient vajab eelnevat süstimise koolitust.

9. Omaosalus

9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ravimi kõrgest hinnast tulenevalt puudub patsiendil võimalus raviteenuste eest tasumiseks

10. Esitamise kuupäev	30.12.2015
11. Esitaja nimi ja allkiri	Külli Kingo /allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

1. Fimmel S, Zouboulis CC. Comorbidities of hidradenitis suppurativa (acne inversa). *Dermatoendocrinol*;2:9-16.
2. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, et al. What causes hidradenitis suppurativa?

- Exp Dermatol 2008;17:455-456; discussion 457-472.
3. Esmann S, Jemec GB. Psychosocial impact of hidradenitis suppurativa: a qualitative study. *Acta Derm Venereol* 2011;91:328-332.
 4. Jemec GB. Clinical practice. Hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med*. 2012 Jan 12;366(2):158-64.
 5. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
 6. Onderdijk AJ, van der Zee HH, Esmann S, et al. Depression in patients with hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:473-478.
 7. Wolkenstein P, Loundou A, Barrau K, et al. Quality of life impairment in hidradenitis suppurativa: a study of 61 cases. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:621-623.
 8. Matusiak L, Bieniek A, Szepietowski JC. Psychophysical aspects of hidradenitis suppurativa. *Acta Derm Venereol* 2010;90:264-268.
 9. von der Werth JM, Jemec GB. Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2001;144:809-813.
 10. Vazquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013;133:97-103.
 11. Jansen I, Altmeyer P, Piewig G. Acne inversa (alias hidradenitis suppurativa). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15:532-540.
 12. Sabat R, Chanwangpong A, Schneider-Burrus S, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in patients with acne inversa. *PLoS One* 2012;7:e31810.
 13. Meixner D, Schneider S, Krause M, et al. Acne inversa. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:189-196.
 14. Zouboulis CC, Desai N, Emtestam L, Hunger RE, Ioannides D, Juhász I, Lapins J, Matusiak L, Prens EP, Revuz J, Schneider-Burrus S, Szepietowski JC, van der Zee HH, Jemec GB. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Apr;29(4):619-44.
 15. Hurley H. Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach. In: Roenigh R RH, ed. *Dermatologic surgery* New York: Marcel Dekker; 1989:729-739.
 16. Canoui-Poittrine F, Revuz JE, Wolkenstein P, et al. Clinical characteristics of a series of 302 French patients with hidradenitis suppurativa, with an analysis of factors associated with disease severity. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:51-57.
 17. Miller I, Lynggaard CD, Lophaven S, Zachariae C, Dufour DN, Jemec GBE. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol*. 2011;165:391-398.
 18. Kimball AB, Kerdel F, Adams D, et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012;157:846-855.
 19. Kimball AB, Sobell JM, Zouboulis CC, Gu Y, Williams DA, Sundaram M, Teixeira HD, Jemec GB. HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response): a novel clinical endpoint to evaluate therapeutic outcomes in patients with hidradenitis suppurativa from the placebo-controlled portion of a phase 2 adalimumab study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jul 22.
 20. Kimball AB, Zouboulis CC, Armstrong AW, Korman NJ, Crowley JJ, Lynde C, Belknap K, Gu Y, Williams DA. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results from First 12 Weeks of

- PIONEER I, a Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled Trial. 11th Annual Advances in Cosmetic and Medical Dermatology Maui Derm Conference, Maui, HI, January 26–30, 2015.
21. Jemec GB, Gottlieb A, Forman S, Giamarellos-Bourboulis GJ, Reguiai Z, Gu Y, Okun MM. Efficacy and Safety of Adalimumab in Patients With Moderate to Severe Hidradenitis Suppurativa: Results From PIONEER II, a Phase 3 Randomized Placebo-controlled Trial. 11th Annual Advances in Cosmetic and Medical Dermatology Maui Derm Conference, Maui, HI, January 26–30, 2015.
 22. Blok JL1, van Hattem S, Jonkman MF, Horváth B. Systemic therapy with immunosuppressive agents and retinoids in hidradenitis suppurativa: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):243-52.
 23. Sotiriou E, Goussi C, Lallas A, et al. A prospective open-label clinical trial of efficacy of the every week administration of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Drugs Dermatol*;11:s15-20.
 24. Amano M, Grant A, Kerdel FA. A prospective open-label clinical trial of adalimumab for the treatment of hidradenitis suppurativa. *Int J Dermatol*;49:950-955
 25. Matusiak Ł, Bieniek A, Szepietowski JC. Hidradenitis suppurativa markedly decreases quality of life and professional activity. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Apr;62(4):706-8, 708.