

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300mg
Taotluse number	1275
Kuupäev	17.05.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravis kasutatakse täiskasvanutel fototeraapiat ja immuunosuppressante. Nimetatud ravi on ajaliselt piiratud kantserogeensuse ja toksilisuse tõttu. Raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga patsiendid, kes ei allu lokaalsele ravile, kellel konventsionaalne ravi on ebaefektiivne või konventsionaalne ravi on vastunäidustatud, jäävad efektiivse pikaajalise ravita. Samal ajal vajavad raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga patsiendid ravi kogu elu.

Dupilumab on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid. Dupixent (dupilumab) sai Euroopas ja USAs 2017. aastal müügiloa (1).

Vastavalt EDF Guideline AE part I and II (updated 24.01.2018) on Dupilumab mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi korral esimese rea preparaati, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja süsteemne ravi pole soovitatav. Dupilumabi soovatakse kombineerida baaskreemide ja lokaalse põletikuvastase raviga (lokaalsed steroidid ja kaltsineuriini inhibiitorid) (1).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Atoopilise dermatiidi iseloomustus on tõenduspõhine ja ajakohane (2).

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

Dupilumabi tõenduspõhine kasutamine täiskasvanud raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga patsientidel põhineb neljal 3. faasi uuringul: SOLO1, SOLO2 (3), CHRONOS (4) ja CAFE (5).

Taotluses on kliiniliste uuringute andmed esitatud asjakohaselt ning tulemuste andmed on esitatud korrektselt. Uuringute tulemusnäitajad on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on ohutusandmed haigust modifitseeriva bioloogilise ravi Dupilumabiga raske ja mõõduka atoopilise dermatiidi korral esitatud korrektselt ja adekvaatselt (6).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Dupilumab on kliinilises praktikas kasutusel USA-s märtsist ja Euroopas juulist 2017, mil Dupixent sai müügiloa mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel lokaalne ravi on ebaefektiivne (1).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed on asjakohased nii taotletava ravimi kui alternatiivsete ravimite kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta (1)

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

Taotluses on viidatud järgmistele ravijuhistele: Guidelines for treatment of atopic eczema (AD) 2012 EADV; ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of AD in adult and paediatric patients; 2014 AAD guidelines: "Guidelines of care for the management of atopic dermatitis". Alternatiivne ravi kui ravijuhistes käsitletav standardravi on Euroopa ja Ameerika aktsepteeritud ravijuhistes käsitletud.

Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi korral kasutatav bioloogiline ravim Dupilumab sai müügiloa 2017. aastal. Vastavalt EDF Guideline AE part I and II (updated 24.01.2018) on Dupilumab mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi korral esimese rea preparaat, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja süsteemne ravi pole soovitatav. Dupilumabi soovitataks kombineerida baaskreemide ja lokaalsete põletikuvastaste ravimitega (lokaalsed steroidid ja kaltsineuriini inhibiitorid) (1).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Bioloogilise ravi kogemus on olemas regionaal-ja keskhaiglates. SOLO1 ja SOLO2 kogemus on dermatoveneroloogidel 42 atoopilise dermatiidi patsiendiga. Patsiendid süstisid pärast väljaõpet ravimit kodus.

Dupilumab ravi raske atoopilise dermatiidiga patsiendil toimub ambulatoorse visiidi käigus, vajalik on õe nõustamine süstimise vm nõustamise osas. Kui patsient on omandanud süstimise oskused ja kõrvaltoimeid ei kaasne, jätkub süstimine kodus. Kõrvaltoimete ilmnemisel peab olema patsiendil võimalus pöörduda ambulatoorsele visiidile. Dupilumab on mõeldud eluaegseks kasutamiseks.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Dupilumab ravi on eluaegne. Kui ravi alustamise otsustab regionaal- või keskhaigla dermatoveneroloogid, siis ravi jätkamine peab olema tagatud elukohajärgse dermatoloogi juures. Eelistatult retseptiravimina.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ambulatoorne

9.3. Raviarve eriala: dermatoveneroloog

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: NA

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: regionaal-ja keskhaiglates on bioloogilise ravi kogemus olemas. Patsiendi elukohajärgse dermatoloogi ja meditsiiniõe väljaõpe on vajalik.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: regionaal-ja keskhaiglates on valmisolek olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis on Dupilumabi kogemus 42 atoopilise dermatiidi patsiendiga, kes osalesid SOLO1 ja SOLO2 uuringus ning jätkavad follow-up uuringus. Dupilumabi väljaspool ravimuuringut kasutatud ei ole.

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

SOLO1 ja SOLO2 osalenud ja osalevad 42 patsienti vajavad Dupilumab ravi jätkamist, kuna vastunäidustuste puudumisel on ravi eluaegne. Lisaks oleme regionaal-ja keskhaiglates prognoosinud, et igal aastal lisandub 10 uut patsienti ravile.

Tervishoiuteenuse kordade arv esimesel aastal on 27 ja järgnevatel aastatel 26. Dupilumabi algannus on 600mg, millele järgneb 300mg subkutaanselt igal teisel nädalal (6).

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule NA

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule NA

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Väheneb UVB ja PUVA ravi teenuse vajadus AD haigetele. Lisaks väheneb statsionaarset ravi vajavate AD patsientide hulk. Dupilumabi retseptiravimina kasutamine vähendab ka ambulatoorsete visiitide arvu.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Tegemist ei ole uute ravijuhtudega, kuna raske ja mõõduka AD patsiendid on 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.

Dupilumab ravi kasutamisel väheneb lokaalsete steroidide ja kaltsineuriini inhibiitorite kasutamise vajadus ning baaskreemide kogused. Raviefekti olemasolu korral kaob vajadus statsionaarseks raviks ja fototeraapiaks.

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

Baaskreemide, lokaalsete steroidide ja kaltsineuriini inhibiitorite kasutamise kohta on esitatud asjakohased andmed (1).

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele: vastavad uuringud puuduvad.

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

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

Eestis ei ole käesoleval ajal kättesaadav mõõduka ja raske AD eluaegne ja ohutu ravi.

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

Teenus on suunatud haiguse ravimisele ja sellega kaasneb ka elukvaliteedi paranemine (7).

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

Üldjuhul mõõduka ja raske AD patsiendid töövõime languse tõttu ei ole võimelised oma teenuse eest tasuma.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Dupilumab ravi alustab ja koordineerib pädev dermatovenereoloog ning teenus raviasutuse eelarvega piiratud, mistõttu väär- ja liigkasutamise tõenäosus on minimaalne.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Dupilumab ravi on eluaegne, mistõttu patsiendi ravisoostumus ja koostöö raviasutuse meditsiinitöötajatega on oluline.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi Dupilumabiga alustatakse, kui lokaalsed steroidid ja kaltsineuriini inhibiitorid on ebaefektiivsed 4-8 nädalase ravi jooksul, kui süsteemne konventsionaalne ravi (tsüklosporiin, fototeraapia) ei anna piisavat raviefekti 8-12 nädalaga või on meditsiiniliselt vastunäidustatud (8).

17. Kokkuvõte

Atoopiline dermatiit on krooniline restidiividega kulgev haigus, mis vajab pikaajalist sageli kogu elu kestvat ravi. Eestis kättesaadav konventsionaalne ravi ei ole pikaajalisel kasutamisel näidustatud ja ohutu.

Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi raviks kasutatakse täiskasvanutel fototeraapiat ja immuunosupressante. Nimetatud ravi on ajaliselt piiratud kantserogeensuse ja toksilisuse tõttu. Raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga patsiendid, kes ei allu lokaalsele ravile, kellel konventsionaalne ravi on ebaefektiivne või konventsionaalne ravi on vastunäidustatud, jäävad efektiivse pikaajalise ravita.

Dupilumab on näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid. Dupixent (dupilumab) sai Euroopas ja USAs 2017. aastal müügiloo.

Vastavalt EDF Guideline AE part I and II (updated 24.01.2018) on Dupilumab mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi korral esimese rea preparaadi, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja süsteemne ravi pole soovitatav. Dupilumabi soovitatatakse kombineerida baaskreemide ja lokaalse põletikuvastase raviga (lokaalsed steroidid ja kaltsineuriini inhibiitorid).

ENSAS taotleb Dupilumab ravi tervishoiuteenuse loetellu lisamist raske atoopilise dermatiidiga patsientidele, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellel on süsteemne ravi vastunäidustatud.

Vasatavalt AD ravi algoritmile Dupilumab ravi võib alustada nii raske kui ka mõõduka atoopilise dermatiidi korral, kui lokaalne ravi steroididega ja kaltsineuriini inhibiitoritega on 4-8 nädala jooksul ebaefektiivne või lokaalse ravi lõpetamisel ägeneb haigus uuesti või süsteemne konventsionaalne ravi 8-12 nädalat osutub ebaefektiivseks.

Nii raske kui ka mõõduka AD patsiendid vajavad pikaajalist süsteemset ravi, seetõttu modifitseeriv bioloogiline ravi on näidustatud ka Eestis. Arvestades asjaoluga, et Euroopa Raviamet on kinnitanud Dupilumabi näidustuse raske ja mõõduka atoopilise dermatiidiga raviks täiskasvanud AD patsientidel, soovitatakse vastava näidustuse kasutusele võtta ka Eestis.

Kui võtta arvesse psoriaasi bioloogilise ravi kitsasakohti, siis elukestev bioloogiline ravi peab olema kättesaadav kõigile mõõduka ja raske AD patsientidele sõltumata elukohast ja võimalikult vähe takistama inimese igapäevast töö- ja pereelu. Seetõttu peab elukestev ravi

olema kättesaadav elukohajärgse dermatoloogi juures, eelistatult retseptiravimina, mis on regionaal-ja keskhaiglate eelarvega piiratud. Teenuse osutamisel saab kaasata võrgustunud haiglad.

18. Kasutatud kirjandus

1. EDF Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (atopic dermatitis) 24.jan 2018
www.euroderm.org/edf/.../edf-guidelines/.../5-guidelinemiscellaneous?...guideline...
2. Ong PY. New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Pediatr Res* 2014 Jan;75(1-2):171-175. Doi:10.1038
3. Simpson E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med* 2016;375:2335-2348. DOI: 10.1056/NEJMoa1610020
4. M Blauvelt A et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS). *Lancet* 2017;389:2287-2303.
5. Marjolein de Bruin- Weller et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol* 2017 DOI:10.1111/bjd.16156
6. Dupixent SPC
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document.../WC500236507.pdf
7. Simpson E. Dupilumab Improves General Health-Related Quality-of Life in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis: Pooled Results from Two Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trials. *Dermatol Ther* 2017;7:243-248.
8. Lynde Ch W et al. A Treatment Algorithm for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults. *J Cutan Med Surg*. 2018, Vol 22(1) 78-88.