

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b> <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1344
<b>Kuupäev</b>	28.11.2018

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitud tehtud.*

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Teenuse on näidustatud refraktaarse keskmise ja raske astme pemfiguse raviks.

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.*

Pemfiguse e villtõve korral on tegemist progresseeruva, eluohtliku autoimmuunne villiline naha ja limaskestade haigusega. Taotluses esitatud haiguse iseloomustus (levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

*Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.*

*Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus<sup>1</sup>, täpsus<sup>2</sup>, spetsiifilisus<sup>3</sup>, tundlikkus<sup>4</sup> ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.*

*Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta*

<sup>1</sup> Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

<sup>2</sup> Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

<sup>3</sup> Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

<sup>4</sup> Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

Taotluses esitatud kliiniliste uuringute (2), longitudinaalsete uuringute (2) ja metanalüüside (2) tulemused on asjakohased ning esitatud tulemused on usaldusväärsed. Esitatud tulemusnäitajate numbrilised väärtused on korrektsed, ning statistiliselt ja kliiniliselt olulised.

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Taotluses esitatud andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta on asjakohased. Sagedamad tüsistused rituksimabravi korral on seotud infusiooniga (iiveldus, infusiooniaegsed külmavärinad). Tavaliselt nähud kaovad ja infusiooni saab jätkata. Väga harva nähud korduvad või süvenevad ja ravi peab kateutama. Rituksimabravi esineb vähe raskeid tüsistusi ja kõrvaltoimeid, leukentsefalopaatiat ja viiruste reaktivatsiooni pole dermatoloogilistel patsientidel täheldatud. Oluline on rõhutada, et rituksimabravi vähendab pemfigusega patsientide üldist ravitüsistuste riski, kuna vähendab tunduvalt kumulatiivset suukaudse kortikosteroidi hulka.

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja*

*asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Rituksimab on väga efektiivne erinevate pemfiguse vormide (p. vulgaris, p. foliaceus) ravis, eriti, kui haigus on olnud resistentne konventsionaalsele ravile. Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Taotluses on esitatud 2018. aastal publitseeritud ülevaateartikli andmed, mis põhinevad 35-1 allikal, kus kokku vaadeldi 474 villtõve juhtu. Lisaks on taotluses esitatud 2 kliinilise, 2 longitudinaalse uuringu ja 2 metanalüüsi tulemused.

## **6. Tõendus põhisisus võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**

*Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.*

Taotluses nimetatud alternatiivid (asatiopriini ja mükofenolaat- mofetiil, süsteemne glükokortikoid) on kasutusel pemfiguse raviks tavapraktikana. Rituksimab-ravi toimel saavutatakse kiiremini pemfiguse remissioon, ja pidurdatakse progresseerumine. Infektsioonide jt tüsistuste risk väheneb, elukvaliteet ja töövõime paranevad.

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

*Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.*

Taotluses kajastatud ravijuhendid (Euroopa Dermatoloogia Foorum (EDF) ja Briti Dermatoloogide Assotsiatsioon (British Association of Dermatologists)) on asjakohased ning viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist villtõve näidustusel.

## **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

*Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.*

Taotluses esitatud tegevuste kirjeldus teenuse osutamiseks on asjakohane ja õige. Teenust osutavad regionaal- ja keskhaiglad, teenust osutatakse dermatoveneroloogi poolt päevaravi osakonnas, vajadusel statsionaarselt.

## **9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.*

### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vt. punkt 8.

#### 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vt. punkt 8.

#### 9.3. Raviarve eriala

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vt. punkt 8.

#### 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad (2 korda aastas (1000 mg)).

#### 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

#### 9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

### 10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.*

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Rituximabi on kasutatud varasemalt Eestis reumatoloogias, neuroloogias ja hematoloogias.

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

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.*

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. 1. aastal teenust vajavate patsientide arv on 10, lisandub prognoosi alusel 2 patsienti aastas.

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

*Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.*

#### 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Esitatud andmed on asjakohased.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Esitatud andmed on asjakohased.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Ei asenda.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Uute lisanduvate patsientide arv on 2 aastas.

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

3075- Tervishoiuteenused päevaravis

66202- hemogramm

66102- kreatiniin

66106 x 4- ALAT, ASAT, LDH, CK 66200- ESR

66101- glükoos

66112- CRV

66107 x 2- Na, K

66123 x 3- IgG, IgM, IgA

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

Alternatiivne kulu on seotud haiguste ägenemistega seotud visiitidega, mille hulk on tõenäoliselt rituksimab-ravi ajal madalam võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega. Näiteks asatiopriin-ravi saavad patsiendid vajavad sagedasemaid visiite, kuna remissioon saavutatakse vaid 28-45% juhtudest. Asatiopriinravi saavate patsientide jälgimise kulud kui rituksimabi alternatiivkulud oleksid:

3004- eriarsti korduv visiit 66202

66102

66106 x 4

66112 66200 66107 x 2

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Töövõimetus väheneb.

### **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 sätestatut ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise 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.

Teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole saavutatav teiste, odavamate meetoditega, teenus on suunatud nii elukvaliteedi parandamisele kui ka haiguse ravimisele, kindlustatud isikud ei ole valmis ise teenuse eest tasuma arvestades teenuse hinda.

#### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.*

Andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased (väär-, ala või liigkasutamine on ebatõenäoline) .

#### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

*Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.*

Patsiendi isikupära ravi tulemusi ei mõjuta. Samas oluline on patsiendi koostöövalmidus ning gravitulemusi võivad mõjutada kaasuvad haigused ja vanus ning tüsistusi elukondlikud kokkupuuted infektsioonhaiguste tekitajatega.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

*Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.*

Teenust osutavad regionaal- ja keskaiglad. Teenust osutab dermatoveneroloog.

#### **17. Kokkuvõte**

*Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.*

Rituximab-ravi on näidustatud, kui on täidetud järgmised kriteeriumid:

1) Tegemist on keskmise raskusega või raske pemfigusega (PDAI  $\geq 9$ ) või haigus mõjutab oluliselt patsiendi elukvaliteeti DLQI  $\geq 10$ ;

2) Haiguse raviks ja ägenemiste vältimiseks vajatakse prednisolooni annuseid  $\geq 10$  mg/die pikema perioodi kui 12 nädala vältel;

3) Adjuvantravi asatiopriini või mükofenolaat mofetiiliga ei ole efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab kõrvaltoimeid;

4) Ravi alustamise otsustab vähemalt kahest dermatoloogist koosnev konsiilium.

Rituximab-ravi on tulemuslikum võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega. Rituximab-ravi toimel saavutatakse kiiremini pemfiguse remissioon, ja pidurdatakse

progresseerumine. Infektsioonide jt tüsistuste risk väheneb, elukvaliteet ja töövõime paranevad. Teenust osutavad regionaal- ja keskhaiglad. Teenust osutab dermatoveneroloog.

## 18. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:*

*Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.*

*Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.*

*Kasutatud on kirjandust, mis esitatud taotluses. Uusi artikleid ilmunud ei ole.*

1. Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, Hebert V, Houivet E, Calbo S, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet*. 2017;389(10083):2031-40.
2. Joly P, Mouquet H, Roujeau JC, D'Incan M, Gilbert D, Jacquot S, et al. A single cycle of rituximab for the treatment of severe pemphigus. *N Engl J Med*. 2007;357(6):545-52.
3. Colliou N, Picard D, Caillot F, Calbo S, Le Corre S, Lim A, et al. Long-term remissions of severe pemphigus after rituximab therapy are associated with prolonged failure of desmoglein B cell response. *Sci Transl Med*. 2013;5(175):175ra30.
4. Ahmed AR, Spigelman Z, Cavacini LA, Posner MR. Treatment of pemphigus vulgaris with Lk 14 / 15 rituximab and intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1772-9.
5. Ahmed AR, Kaveri S, Spigelman Z. Long-Term Remissions in Recalcitrant Pemphigus Vulgaris. *N Engl J Med*. 2015;373(27):2693-4.
6. Feldman RJ, Ahmed AR. Relevance of rituximab therapy in pemphigus vulgaris: analysis of current data and the immunologic basis for its observed responses. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(4):529-41.
7. Wang HH, Liu CW, Li YC, Huang YC. Efficacy of rituximab for pemphigus: a systematic review and meta-analysis of different regimens. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):928-32.
8. Hebert V, Joly P. Rituximab in pemphigus. *Immunotherapy*. 2018;10(1):27-37.
9. Harman, K.E. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *British Journal of Dermatology*, 2017, 177, 1170-1201. DOI 10.1111/bjd.15930, NICE akretiteeritud. Loetud aadressil: [http://www.bad.org.uk/shared/get\\_file.ashx?id=5905&itemtype=document](http://www.bad.org.uk/shared/get_file.ashx?id=5905&itemtype=document)
10. Hertl, M., et al. Pemphigus. S2 Guideline for diagnosis and treatment--guided by the European Dermatology Forum (EDF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Mar;29(3):405-14. doi: 10.1111/jdv.12772.
11. Anandan, V., et al. Rituximab: A Magic Bullet for Pemphigus. *J Clin Diagn Res*. 2017 Apr; 11(4): WC01–WC06 doi: [10.7860/JCDR/2017/21868.9717]
12. European Medicines Agency. EU/3/17/1951. Available from [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2018/01/human\\_orphan\\_002072.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2018/01/human_orphan_002072.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
13. Heelan, K. Cost and Resource Use of Pemphigus and Pemphigoid Disorders Pre- and Post- Rituximab. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery* 2014, 18:1-9, DOI: 10.2310/7750.2014.14092}

14. National Institute for Health Research. Rituximab for Pemfigus Vulgaris. NICE ID 9190, 2018, March. Retrieved from <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/03/11097-Rituximab-for-Pemphigus-vulgaris-V1.0-MAR2018-NON-CONF.pdf>
15. Shimizu, T., et al. Grading criteria for disease severity by pemphigus disease area index. *J Dermatol.* 2014 Nov;41(11):969-73. doi: 10.1111/1346-8138.12649