

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimumabiga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1556
Kuupäev	22.04.2023

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

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused ja põhjendused on õiged, põhjendatud ning asjakohased. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus on generaliseeritud pustuloosse psoriaasi (GPP) ägenemise ravi spesolimabiga täiskasvanutel. GPP on krooniline või fluktueriva kuluga põletikuline harvknahahaigus, millele on iseloomulik episoodiline valulike steriilsete mädavillikeste tekkimine nahal ja ägenemine võib kujuneda eluohtlikuks (1-2).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

GPP etioloogia, levimus ja sümptomaatika on esitatud adekvaatselt ja ajakohaselt (1-2).

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

02/2019-01/2021 viidi läbi spesolimabi II faasi uuring nimega Effisayil-1 12. riigis ja 37. keskuses. GPP on harvknahahaigus, mistõttu uuringusse kaasati vaid 53 patsienti (3).

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Spesolimabi uuriti GPP patsientidel Effisayil-1 uuringus, mis oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime II faasi uuring. Uuringusse kaasati 53 GPP ägenemisega patsienti vanuses 21-69 aastat. 53 uuritavat randomiseeriti spesolimabi- ja platseebogruppi. Pärast 8. uuringupäeva siirdusid platseebogrupi patsiendid spesolimabigrupi. GPP ägenemine pidi olema vähemalt mõõduka raskusega, Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment (GPPGA) skoor ≥ 3 , pustulatsiooni alaskoor ≥ 2 ning lööbest haaratud $\geq 5\%$ nahapinnast.
---	---

<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Spesolimab rühma patsiendid said veenisiseses spesolisumab (900mg) infusiooni 1. ravipäeval (n=35).</p> <p>Kui GPP halvenes või progresseerus 1. uuringunädalal, siis võis raviarst lisada ravi vastavalt ravistandardile (escape treatment). Kui haigus püsis stabiilsena, siis soovitati oodata edasiste raviotsustega kuni 8. uuringupäevani. Kõik patsiendid, kelle GPP sümptomid püsisid, võisid 8. uuringupäeval saada veel 900mg spesolimabi infusiooni. Seega said osad spesolimabi rühma patsiendid (n=12) avatult veel 2. annuse spesolimabi.</p> <p>Edasi jälgiti uuritavaid 8. uuringupäevast kuni 12. nädalani. Need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes, said avatult veel ühe 900mg spesolimabi infusiooni.</p> <p>Kokku oli võimalik uuringus saada maksimaalselt 3 infusiooni.</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Võrdlusena kasutati uuringus platseebot 1. ravipäeval.</p> <p>Kui GPP halvenes või progresseerus 1. uuringunädalal, siis võis raviarst lisada ravi vastavalt ravistandardile (escape treatment). Kui haigus püsis stabiilsena, siis soovitati oodata edasiste raviotsustega kuni 8. uuringupäevani. Kõik patsiendid, kelle GPP sümptomid püsisid, võisid 8. uuringupäeval saada ühekordselt 900mg spesolimumabi infusiooni. Kuna tegemist eluohtliku haigusega, siis liikusid patsiendid platseeborühmast avatud spesolimabravi rühma (n=15, 83%).</p> <p>Edasi jälgiti uuritavaid 8. uuringupäevast kuni 12. nädalani. Need patsiendid, kes esialgu saavutasid kliinilise ravivastuse, aga kellel haigus uuesti ägenes, said avatult veel ühe 900mg spesolimumabi infusiooni.</p> <p>Seega oli nendel uuritavatel võimalik saada maksimaalselt kokku 2 infusiooni spesolimabiga.</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Uuring kestis sõltuvalt ravivastusest 12-28 nädalat (sh kahekordselt pimendatud uuring esimesed 7 päeva).</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>GPPGA skoori pustulatsiooni alaskoor 0 (ei ole nähtavaid pustuleid) 1. ravinädala lõpus</p>

4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 saavutas 19/35 (54%) spesolimumabravi 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>	<p>Esimese ravinädala lõpp ehk 8. päeval: GPPGA skoor 0 või 1 (lööbeta või peaaegu lööbeta nahk)</p> <p>Neljanda ravinädala lõpp:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriaasis Area and severity Index for Generalized Pustular Psoriasis paranemine $\geq 75\%$ (GPPASI 75) • Valu vähenemine võrreldes uuringu algusega VAS skaalal (Visual Analogue Scale) • Patsiendi subjektiivse hinnangu muutus võrreldes uuringu algusega PSS skaalal (Psoriasis Symptom Scale), mis hõlmab psoriaasist tingitud valu, punetust, sügelust ja põletustunnet. • Patsiendi hinnangu muutus väsimuse mõjule igapäevastel tegevustel FACIT-Fatigue skoori põhjal (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>1. ravinädala lõpuks saavutas GPPGA skoori 0 või 1 15/35 (43%) spesolimabi saanud patsientidest ja 2/18 (11%) platseeborühma patsientidest (erinevus 32 protsedipunkti, 95% CI 2 kuni 53; $p = 0.2$)</p> <p>4. ravinädala lõpuks tulemuste võrdlemine platseebogrupi ja spesolimabigrupi vahel osutus mitteinformatiivseks, sest 8. uuringupäeval manustati avatult platseebogrupis olnud 15-le patsiendile spesolimabi.</p> <p>Uuringus kirjeldati 4 rühma tulemusi vastavalt saadud ravile 8. uuringupäeval.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kõik 35 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabi gruppi ja said ühe spesolimabi annuse 1. päeval või kaks annust (1. ja 8. päeval). 2. 23 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabigrupi ja said 1 annuse spesolimabi (vaid 1. päeval). 3. 12 patsienti, kes randomiseeriti spesolimabirühma ja said 2 infusiooni (1. päeval ja 8. päeval).

	<p>4. 15 patsienti, kes randomiseeriti platseebogrussi, kes 8. päeval said avatult 1 annuse spesolimabi.</p> <p>12 uuringunädala jooksul sai ühe annuse spesolimabi 36 uuritavat, kahte annust vajasisid 13 patsienti ja kolm annust 2 patsienti.</p>
--	---

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Kõrvaltoimete iseloomustus on esitatud asjakohaselt.

Sagedasemad kõrvaltoimeid $\geq 5\%$ on asteenia ja väsimus, iiveldus ja oksendamine, peavalu, sügelemine, süstekoha hematoomid ja urotrakti infektsioonid. Elusvaktsiinid on keelatud(4).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Spesolimimumabi kasutamise andmed põhinevad vaid ravimuuringutest. FDA registreeris spesolimab-sbzo (Spevigo) intravenoosseks kasutamiseks täiskasvanute GPP ägenemise korral 09/2022 (3).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivsed ravimid (atsitretiin, metotreksaat ja tsüklosporiin) on taotluses kirjeldatud (1), kuid nendel ravimitel puuduvad GPP korral prospektiivsed kontrollitud uuringud.

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

Euroopas GPP ravijuhis puudub. USA ravijuhend on koostatud 2012. ja Jaapanis 2018. aastast (5).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

GPP on eluohtlik seisund, mistõttu patsiendid viibivad statsionaaris ja saavad spesolimab infusioone haiglas. Sõltuvalt haige seisundist võib GPP haige vajada ka intensiivravi. Patsient viibib haiglas esimese doosi ajal ning sõltuvalt ravitulemusest ka teise infusiooni ajal ehk kaheksandal päeval.

Enne ravi alustamist tuleb haiget uurida infektsioonhaiguste sh tuberkuloosi suhtes, ülitundlikkus reaktsioonide ja infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes.

Haiglaravi pikkus sõltub haiguse ägedusest, ravivastusest ja kõrvaltoimete esinemisest.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: raviasutused, kus töötavad eelneva bioloogilise ravi kogemusega dermatoloogid

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: statsionaarselt või päevaravis

9.3. Raviarve eriala: dermatoveneroloogia, reumatoloogia, intensiivravi ja sisehaigused

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: 1-2 infusiooni

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: arstide ja õdede väljaõppe toimub töö käigus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek: Spesolimab infusioone saab läbi viia bioloogilise ravi kogemusega osakonnas, kus on ka intensiivravi võimalus kõrvaltoimete riski tõttu.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Eestis kogemused puuduvad.

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

GPP on harvikaigus, mistõttu tervishoiuteenuse kordade arvu prognoos on realistlik, isegi kergelt optimistlik.

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

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: voodipäevad statsionaaris või päevaravis

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: voodipäevad statsionaaris

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? Ravijuhtude arv ei suurene

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

Võimalusel tuleb patsient eelnevalt vaksineerida, infektsionisti visiidid.

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

Ei kaasne

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele: ravimuuringud lubavad järeldada, et statsionaaris viibimise aeg lüheneb, samuti lüheneb TVL viibimise periood. Samas töövõimet pole uuritud.

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

GPP on harvikaigus ning haiguse ägenemisel võib kujuneda eluohtlik seisund, mistõttu pole kohane rakendada patsiendi poolt teenuse eest osalist või täielikku tasumist.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Pole kohane.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Pole tõenäoline.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Jah, kohaldamise tingimused on sõnastatud taotleja poolt järgmiselt: 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.

17. Kokkuvõte

GPP on harvikaigus ja seisund võib kujuneda eluohtlikuks.

GPP patogeneesis on tähtsal kohal interleukiin 36 (IL-36) signaalraja negatiivse tagasiside häirumine. Spesolimab on humaniseetitud monoklonaalne IgG antikeha, mis toimib IL-36 retseptori (IL-36R) antagonistina.

GPP ravi taotletakse järgmistel tingimustel: 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. Teenust saab osutada bioloogilise ravi kogemusega dermatoloog statsionaari tingimustes. GPP uued ravijuhendid puuduvad, küll aga on spesolimabi registreerinud Ameerika Ühendriikide Ravimi- ja Toiduamet (FDA) 09/2022.

Kasutatud kirjandus

1. 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
2. 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
3. Bachelez H, et al. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:2431-2440. doi:10.1056/nejmoa2111563
4. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761244s000lbl.pdf
5. 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

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	
Taotluse number	
Kuupäev	

1. Lühikokkuvõte taotlusest

- 1.1. Ülevaade taotluse sisust
- 1.2. Taotletav teenus
- 1.3. Alternatiiv

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

3. Kulutõhususe analüüs

- 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
- 3.2. Kulutõhusus Eestis

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

- 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid	jah/ei	
Kulutõhusus		
Omaosalus	jah/ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	jah/ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

6. Kasutatud kirjandus

