

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Ravila 19, Tartu 50411</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel +372 737 4230 Faks +372 737 4232</i>
E-posti aadress	<i>eias@ut.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Krista Ress, MD, PhD AS Ida-Tallinna Keskhaigla Kliinilise Immunoloogia ja Allergoloogia Polikliinik Pärnu mnt 104, Tallinn 11312 Tel: [redacted] [redacted] e-mail: krista.ress@itk.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p><i>Teenust võib rakendada patsientidel, kellel krooniline spontaanne urtikaaria on diagnoositud vastava pädevusega raviasutuse poolt ning kellel puudub piisav ravivastus eelnevale ravile. Teenust võib kasutada regionaal- ja keskhaiglates.</i></p> <p><i>Ravi omalizumabiga alustatakse Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi poolt moodustatud vähemalt kahe erineva kesk- ja regionaalhaigla spetsialistidest (allergoloog-immunoloogidest, laste-allergoloogidest ja dermatoloogidest) koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) ravi alustatakse patsientidel, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.</i> <i>2) krooniline spontaanne urtikaaria on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele antihistamiinikumi kasutamisele kuni neljakordses annuses.</i> <i>3) patsient on ettekirjutatud raviskeemi järginud.</i> <p><i>Ravi omalizumabiga lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole ekspertkomisjoni hinnangul kroonilise urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.</i></p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahanged ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
---	--

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Urtikaaria on üks sagedamini esinevaid nahahaigusi, mida iseloomustab kublalise lööbe, angioödeemi või mõlema samaaegne esinemine. Urtikaaria võib esineda nii ägeda kui ka kroonilise vormina (haigussümptomite kestus vastavalt alla ja üle 6 nädala) (1). Kirjanduse andmetel esineb 8-20% inimestest vähemalt kord elu jooksul mõni urtikaaria episood, enamasti on tegemist ägeda urtikaariaga (2). Urtikaariat klassifitseeritakse spontaanselt esinevaks ja indutseeritavaks haigusvormiks. Indutseeritava urtikaaria vallandajaks võivad olla nii äärmuslikud temperatuurid, vibratsioon, surve, vesi ja teised vallandajad. Seevastu spontaanse urtikaaria korral tekivad sümptomid ilma selge vallandava faktorita (1,2,3).

Krooniline spontaanne urtikaaria (tuntud ka kui krooniline idiopaatiline urtikaaria) on kõige sagedasem kroonilise urtikaaria vorm, esinedes suvalisel ajahetkel hinnanguliselt 0.5-1.0% üldrahvastikust (1,2,3). Globaalse Allergia ja Astma Euroopa Võrgustiku (GA²LEN) töögrupi poolt koostatud raporti alusel esineb 33-67% patsientidest urtikariaalne lööve koos angioödeemiga, 29-65% esineb vaid urtikariaalne lööve ning 1-13% esineb vaid angioödeem (4). Naistel esineb urtikaariat kaks korda sagedamini kui meestel ning kuigi urtikaaria võib esineda igas vanuses, on seda sagedamini diagnoositud 20-40 aastastel inimestel. Seega on haigusest haaratud peamiselt tööealine elanikkond, eeskätt reproduktiivses eas naised (4).

Haiguse loomulik kulg varieerub ulatuslikult – enamikul patsientidest püsivad kaebused vähemalt 1-5 aastat, üksikutel juhtudel on kirjeldatud kaebuste püsimist ka kuni 50 aastat (4). Sageli on kergemate sümptomitega patsientidel ka lühem haiguse kulg (enamasti kaebused taanduvad 2 aasta jooksul), seevastu 60% mõõduka ja raske haiguskuluga patsientidest kestab urtikaaria oluliselt kauem (5).

Tabel 1. Kroonilise spontaanse urtikaaria kestus erinevate uuringute alusel (2).

Uuring	Riik	Uuritute arv	Kaebuste taandumine peale 1 aastat (%)	Pikaajaline kulg
Juhlin (1981)	Rootsi	330	20	15%-l kaebused üle 8 aasta
Kozel (2001)	Holland	220	47	ei kirjeldatud
Van der Valk (2002)	Holland	372	ei kirjeldatud	51%-l kaebused üle 10 aasta
Toubi (2004)	Iisrael	139	25	14%-l kaebused üle 5 aasta
Kulthanan (2007)	Tai	337	35	ei kirjeldatud

Lisaks füüsilistele sümptomitele (sügelus, kublad, angioödeem) mõjuvad kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidele ka muud olulised faktorid (ägenemiste etteaimamatus, ööune häirimine, ravimite kõrvaltoimetest tingitud uimasus, kosmeetilised defektid), mis häirivad nende igapäevaelu ning sotsiaalset, emotsionaalset ja vaimset heaolu. Sageli on ka vaatamata adekvaatselt ravile ja heale ravisoostumusele haigusest tulenevalt oluliselt langenud elukvaliteet ja ägedate (deformeerivate) nahamuutuste tõttu sageli sunnitud puuduma töölt, rääkimata häirunud sotsiaalsest elust. Teiste nahahaigustega võrreldes, on kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel leitud väga tugev elukvaliteedi langus (6). Ligi pooltel patsientidel on leitud kaasuvana erinevaid

psühhiaatrilisi haigusi, sagedamini ärevushäireid (30%), depressiooni (17%), somatoformseid häired (17%) ja muud (7).

Kroonilisel spontaansel urtikaarial on tugev mõju kogu ühiskonnale. Lisaks otsestele ravimite, diagnostika ja tervishoiuteenuste kuludele, tulevad arvesse ka kaudsed kulutused tingituna töölt puudumisest või tööefektiivsuse langusest. 2002. aastal Euroopas läbiviidud uuringu alusel hinnati kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiendiga seotud kulutusteks keskmiselt 2128 EUR aastas, seejuures on raskekujulise urtikaariaga patsientide kulud oluliselt suuremad (8).

Urtikaaria korral toimub nuumrakkudest erinevate proinflammatoorsete mediaatorite vabanemine, nagu histamiin, trombotsüütide aktivatsioonifaktor, tsütokiinid, mis põhjustavad sensorineuraalse aktivatsiooni, vasodilatatsiooni ning plasma ekstravasatsiooni. Turse dermise ülemistes kihtides põhjustab kubla tekke, angioödeemi korral on aga haaratud dermise alumise kihid ja nahaaluskude. Haigusest haaratud nahas on suurenenud endoteliaalsete adhesioonimolekulide, nuumrakkude ja erinevate põletikurakkude hulk. Kroonilise spontaanse urtikaaria patogeneesis on teatav roll nii signaaliülekanDES nuumrakkudes ja basofiilides kui ka autoantikehade tekkel IgE retseptori või IgE enda vastu (1,9).

Urtikaaria ravi põhineb vallandava faktori vältimisel ning medikamentoosel sümptomite leevendamisel, soovitavalt täieliku remissioonini. Kroonilise urtikaaria korral ei ole sageli võimalik vallandavat faktorit vältida, sest erinevate uuringute alusel on põhjus võimalik leida 0-43% juhtudest. Tuginedes praegu kehtivale rahvusvahelisele Euroopa Allergoloogia ja Kliinilise Immunoloogia (EAACI) / GA²LEN / Euroopa Dermatoloogia Foorumi (EDF) / Maailma Allergia Organisatsiooni (WAO) urtikaaria ravijuhisele on urtikaaria ravi eesmärgiks täielik kaebustest vabanemine (1). Tulenevalt haiguse nuumrakkudest vahendatud mediaatorite vabanemisest, soovivad kehtivad ravijuhised urtikaaria ravis esmavalikuna teise põlvkonna antihistamiinikume. Esimese põlvkonna antihistamiinikumide kasutamist nende sedatiivsete kõrvaltoimete ja kognitiivsete funktsioonide häirimise tõttu urtikaaria ravis vajalikuks ei peeta (10). Uuringute alusel on antihistamiinikumide litsenseeritud annuseid regulaarselt kasutades võimalik täielikult kontrolli alla saada vaid kuni pooled kroonilise spontaanse urtikaaria patsientidest (4,11). Ravialgoritmi teise astmena soovitatakse seetõttu antihistamiinikumide annuse suurendamist (kuni neljakordse annuseni). Kuigi antihistamiinikumi annuse suurendamine parandab ravivastust, jääb kuni kolmandik patsientidest sümptomaatilisteks. Ravijuhiste algoritm on järgmise etapina soovitus antihistamiinikumile lisada kas omalizumab, tsüklosporiin A või leukotrieeniretseptori antagonist. Standardravi algoritm on välja jäetud nii H₂-antihistamiinikumid kui ka dapsoon (1). Tulenevalt kõrvaltoimete profiilist, on süsteemsete kortikosteroidide kasutamine uute ravijuhiste alusel näidustatud vaid lühiajaliseks (kuni 10 päeva) raviks, peamiselt ägenemiste korral (1,2,11).

Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt inimese IgE-ga ja vähendab vaba IgE hulka. Ravimi täpne toimemehhanism kroonilise urtikaaria korral ei ole veel kindlaks tehtud, kuid senistele uuringutele tuginedes peetakse tõenäoliseks, et omalizumabi toimel vaba-IgE vähenemine alandab nuumrakkude ja basofiilide pinnal IgE-retseptori (FcεRI) hulka ja seeläbi vähendab nende rakkude degranulatsiooni (9,10).

Patsientide erigrupid: täiskasvanute ja laste kroonilise urtikaaria osas esinevad vaid minimaalsed erinevused, eeskätt etioloogiliste faktorite osas, mistõttu uute ravijuhiste alusel soovitatakse sama ravialgoritmi nii lastele kui täiskasvanutele. Ka rasedatele ja imetavatele emadele kehtib ravis sama lähenemine (1,2).

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes; Uuringute leidmiseks kasutati Boole'i loogikaoperaatoritega otsingut PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), kasutades otsingu märksõnadeks „omalizumab“, „chronic urticaria“, „chronic spontaneous urticaria“ ja „chronic idiopathic urticaria“. Mitme kombineeritud otsingu tulemusest on kajastatud antud taotluses 6 uuringu tulemused. Antud taotluses ei kajastatud uuringuid, mis hõlmasid erinevaid indutseeritava kroonilise urtikaaria vorme ning mis käsitlesid üksikuid haigusjuhte või väga väikesi uuringugruppe (alla 20 pts).

Jrk nr	Uuringu autori(te)	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud	Uuritava teenuse	Esmane tulemus,	Muud tulemused,	Alternatiiv millega	Jälgimise periood
--------	--------------------	-------------------	---------------------	------------------	-----------------	-----------------	---------------------	-------------------

	<i>nimed</i>		<i>isikute arv ja lühi-iseloomustus</i>	<i>kirjeldus</i>	<i>mida hinnati</i>	<i>mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>võrreldi</i>	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Saini S, Rosen K, et al (12)	B, RC DB MT	90 (21 plats., 69 OMA)	üks doos OMA 75mg, 300mg või 600mg	urtikaaria aktiivsuse muutus (UAS7)	ohutus, kõrvaltoimed	platseebo	4+12 nädalat
2	Maurer M, Rosen K, et al (13)	B, RC DB MT	323 (79 plats., 244 OMA)	OMA 75mg, 150mg või 300mg kolm doosi 4-näd. vahega	sügeluse tugevuse muutus (ISS)	urtikaaria aktiivsuse muutus (UAS7)	platseebo	12+16 nädalat
3	Kaplan A, Ledford D, et al (14)	B, RC DB MT	336 (84 plats., 252 OMA)	OMA 300mg kuus doosi 4-näd. vahega	sügeluse tugevuse muutus (ISS)	urtikaaria aktiivsuse muutus (UAS7), hooravimite vajadus, elukvaliteedi muutus (CU-Q ₂ oL)	platseebo	24+16 nädalat
4	Maurer M, Altrichter Sm et al (15)	B, RC DB MT	49 (22 plats., 27 OMA)	OMA 75-300mg 2 või 4 näd vahega	urtikaaria aktiivsuse muutus (UAS7)	hooravimite vajadus, elukvaliteedi muutus (CU-Q ₂ oL, DLQI, Skindex-29)	platseebo	24 nädalat
5	Metz M, Ohanyan T, et al (16)	D, retrosp. kohortuuring	30	OMA 150-300mg 2 või 4 näd vahega	täielik remissioon	aeg remissiooni saavutamiseks, optimaalne doos		
6	Labrador-Horillo M, Valero A, et al (17)	D, retrosp. kohortuuring	110	OMA 150-300mg 2 või 4 näd vahega	täielik remissioon	urtikaaria aktiivsuse muutus (UAS7), hooravimite vajadus		

RC DB MT – randomiseeritud kontrollitud topelt pime multikeskuseline uuring

OMA – omalizumab

UAS7 – urtikaaria aktiivsuse skoor 7 päeva lõikes (urticaria activity score)

ISS – sügeluse tugevuse skoor (itch severity score)

Ülaltoodud kliiniliste uuringute abil on tõestatud urtikaaria sümptomite statistiliselt ja kliiniliselt oluline vähenemine omalizumabi toimel, tagades nii UAS7 kui ISS olulise vähenemise 4 nädala möödudes. Omalizumab on hästi talutav ning võrreldes platseeboga ei põhjusta oluliselt suuremat kõrvaltoimete esinemist (11). Omalizumab vähendas oluliselt urtikaaria aktiivsust ka nendel patsientidel, kellel eelnev ravi H1-antihistamiinikumidega, H2-antihistamiinikumidega, leukotrieenireseptori antagonistidega või kõigi kombinatsiooniga ei olnud andnud piisavat tulemust. Kaasuvana paranes märgatavalt kroonilise urtikaariaga patsientide elukvaliteet. Retrospektiivsete uuringute alusel on üle 90% omalizumabiga ravitud patsientidest saavutanud vähemalt osalise

remissiooni ning 60% ravitud patsientidest olid võimelised lõpetama kõik muud kaasuvad urtikaaria tõttu kasutatavad ravimid. Kokkuvõtvalt on omalizumabiga läbiviidud uuringutele tuginedes tegemist väga efektiivse ja hea ohutusprofiiliga ravimiga kroonilise spontaanse urtikaaria raviks, olenemata patsiendi IgE-tasemetest ja autoimmuunsuse taustast (11,18).

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

Hetkel kehtiv EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ravijuhis (1):

- omalizumab soovitatud ravialgoritmis ühe valikuna kolmandas raviastmes: „kui patsient vaatamata suures doosis antihistamiinikumravile on sümptomaatiline, lisada omalizumab, tsüklosporiin A või leukotrieenireseptori antagonist“.

Ravijuhise alusel on nii omalizumabi kui tsüklosporiin A kasutamine kõrge tõendus põhiseega ja tugevalt soovitatav, leukotrieenireseptori antagonistide osas nõrk soovitus ja madal tõendus põhiseega.

Seejuures on EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ravijuhis koostatud ajal kui omalizumabil veel puudus kroonilise spontaanse urtikaaria näidustus ning kõik kolm näidustust mitte omavat ravimit on asetatud võrdselt kolmanda astme varimivalikuna. Nüüdseks on kolmanda astme ravimitest omalizumabil ainsana registreeritud kroonilise spontaanse urtikaaria näidustus (alates viaali tugevusest 150mg), mis koos parima ohutuse ja efektiivsuse profiiliga annab selge kliinilise eelise teiste ravimite ees. Seetõttu on 2015. aasta algusest kehtima hakkavat 3S (Saksamaa, Austria, Šveits) rahvusvahelise ravijuhise koosseisus olevat ravialgoritmi muudetud – omalizumab ravi eelistamine kolmanda astme ravivalikuna, tsüklosporiin A ja montelukast neljanda astme ravivalikuna. Samalaadsed muutused ootavad ees ka EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO ravijuhise uuendamisel.

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

Kliinilistes uuringutes on omalizumabiga ravitud üle 900 patsiendi vanuses 12-75 aastat. Uuringute alusel saavutab valdav osa patsientidest kiirelt remissiooni ja olulise elukvaliteedi paranemise (14,15,17). Kuigi mõningates uuringutes on püsiva remissiooni saavutamiseks patsiendid vajanud vaid 1-2 omalizumabi süsti, on remissiooni säilitamiseks mõnedel juhtudel vajalik pikem ravi periood. Siiski laiapõhjalised uuringud ravi pikaajalise efekti osas hetkel veel puuduvad, mistõttu soovitatakse raviefekti hinnata 12-16 nädalase ravikuuri möödudes.

Eestis on omalizumabi kasutamise kogemus kroonilise urtikaaria ravis väga väike – väga lühiajalist ravi (2 doosi) on saanud vaid üks patsient, kellel väljendunud kaebused vaatamata kõrges annuses antihistamiinikumide, antileukotrieenireseptori antagonistide ja tsüklosporiini A kombinatsioonile ning kes vajab kaebuste kupeerimiseks pikaajalist glükokortikosteroidravi. Omalizumabi alustamise järgselt kaebused taandusid ning patsient vajab vaid üksikutel kordadel litsenseeritud annuses antihistamiinikumi. Tulenevalt ravimi kõrge hinnast ei ole omalizumab patsiendile kättesaadav ning ravi on praeguseks lõpetatud.

Raske kroonilise urtikaariaga patsientidel, kellel antihistamiinikumide foonil remissiooni ei ole saavutatud, on Eestis seni kasutanud nii antileukotrieenireseptori antagonistide kui ka tsüklosporiin A lisamist antihistamiinikumidele, kuid sageli vajavad kaebuste kupeerimiseks pikaajalist glükokortikosteroidravi. Arvestades nii glükokortikosteroidide kui ka tsüklosporiin A pikaajalisel kasutamisel tekkivaid olulisi kõrvaltoimeid, oleks sellistel patsientidel töövõime ja elukvaliteedi taastamiseks vajalik rakendada omalizumab ravi.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhiseega võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Omalizumabi ravile samaväärne alternatiiv puudub.

EAACI/GA²LEN/EDF/WAO ravijuhisele tuginedes (1), soovitatakse kroonilise spontaanse urtikaaria patsientidele, kes ei ole saanud kõrges doosis H1-antihistamiinikumist piisavat raviefekti, lisada raviskeemi omalizumab, tsüklosporiin A või leukotrieenireseptori antagonist. Seejuures on ravijuhis koostatud ajal kui omalizumabil veel puudus kroonilise spontaanse urtikaaria näidustus ning kõik kolm näidustust mitte omavat ravimit on asetatud võrdselt kolmanda astme varimivalikuna. Nüüdseks

on kolmanda astme ravimite omalizumabil ainsana registreeritud kroonilise spontaanse urtikaaria näidustus (alates viaali tugevusest 150mg), mis koos parima ohutuse ja efektiivsuse profiiliga annab selge kliinilise eelise teiste ravimite ees. Seetõttu on 2015. aasta algusest kehtima hakkavat 3S (Saksamaa, Austria, Šveits) rahvusvahelise ravijuhise koosseisus olevat ravialgoritmi muudetud – omalizumab ravi eelistamine kolmanda astme ravivalikuna, tsüklosporiin A ja montelukast neljanda astme ravivalikuna. Samalaadsed muutused ootavad ees ka EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO ravijuhise uuendamisel.

Kuna leukotieenireseptori antagonistide kohta puuduvad piisavad tõendus põhised uuringud kroonilise urtikaaria korral, on soovitus nende kasutamiseks nõrk ning tõendus põhised madal. Siiski on antud ravimid jäetud ravialgoritmi, eeskätt oma väga hea ohutusprofiili tõttu (1,2,18). Süsteemsete kortikosteroidide kasutamine soovitatakse piirata lühiajalisele kasutamisele (kuni 10 päeva) ägenemiste korral ravimi pikaajalisel kasutamisel tingitud kõrvaltoimete tõttu (diabeet, hüpertensioon, osteoporoos, seedetraktiverjooksud). Samas puuduvad kontrollitud uuringud süsteemsete kortikoidide efektiivsuse kohta kroonilise urtikaaria korral (10). Kuigi tsüklosporiin A koos antihistamiinikumiga on tõestatult efektiivne urtikaaria ravis, on tõendatuse kvaliteedi tase kroonilise urtikaaria korral madal ning lisaks on tsüklosporiin A pikajaline kasutamine piiratud tugevate ravimi kõrvaltoimete tõttu (1,2,10,11,18,19). Kõrvaltoimete täpne sagedus nii leukotieenireseptorite antagonistide kui tsüklosporiin A kohta on saadaval ravimiomaduste kokkuvõttes. Omalizumabi kõrvaltoimete profiil urtikaaria näidustusel on võrdsustatud plasteeboga (11,20).

Käesolevaks hetkeks ei ole kroonilise urtikaariaga patsientidel läbi viidud otseseid võrdlusuuringuid omalizumabi ja tsüklosporiin A ja leukotieenireseptori antagonistidega. Arvestades kõrvaltoimete profiili, eeskätt pikaajalisel kasutamisel, on omalizumabi kasutamine eelistatud nii tsüklosporiin A kui ka süsteemsete kortikosteroidide kasutamisele (11). Varasematest uuringutest on teada, et omalizumab oli efektiivne urtikaaria vähendamisel neil patsientidel, kellel eelnev ravi H1-antihistamiinikumidega ja leukotieenireseptori antagonistidega või nende kombinatsiooniga ei olnud andnud piisavat tulemust (11,14).

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotletav teenus ei asenda ühtegi seni olemasolevat teenust.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Tulenevalt haiguse kliinilisest varieeruvusest, immuunmehhanismidest vahendatud patogeneesist, on taotletava teenuse osutajateks edaspidi allergoloog-immunoloogid, lastearstid (lasteallergoloogid) ja dermatoloogid. Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorses) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames (3002, 3004).

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

Omalizumabiga on läbi viidud neli platseebokontrolliga randomiseeritud topeltpimedat uuringut kroonilise urtikaariaga patsientidel ning patsiente on jälgitud nende uuringute raames 40 nädala jooksul. Kõigis uuringutes täheldatud urtikaaria aktiivsete sümptomite vähenemist/täielikku taandumist ning lisaks täheldati olulist elukvaliteedi paranemist ning ägenemiste ja nende kupeerimiseks vajalike ravimkasutuse harvenemist. Pikaajalised laiapõhjalised uuringutulemused omalizumabi pikaajalise kasutamise osas veel puuduvad.

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

Kliinilistes uuringutes esines omalizumabi kasutamisel 300mg annuses kõige sagedamini ülemiste hingamisteede ja kuseteede infektsioone. Samuti esines süstekohal valu, turset, punetust, pea- ja lihasvalu. Väga harva on esinenud anafülaktilisi reaktsioone. Seniste uuringute põhjal ei ole alust eeldada, et omalizumabi kõrvaltoimete profiil urtikaaria näidustusel kasutamisel erineks oluliselt astma näidustusel kasutamisest.

Kõrvaltoimete täpne sagedus nii leukotrieenireseptorite antagonistide, tsüklosporiin A kui ka süsteemsete kortikosteroidide kohta on saadaval vastavates ravimiomaduste kokkuvõtetes.

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 omalizumabi kasutamisel esinenud väga harva. Nii paikse kui ka süsteemse reaktsiooni korral tuleb ravimi manustamine katkestada ja vastavalt reaktsiooni raskusastmele rakendada esmase abi 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).

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. Kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiendid, kelle haigus ei ole ravimitega kupeeritud, vajavad regulaarseid eriarsti visiite sõltuvalt haiguse raskusastmest. Seetõttu ei ole ette näha antud teenuse rakendamisega patsientidele osutatavate teenuste hulga tõusu omalizumabi ravi teostamisel (1 visiit iga 4 nädala järelt, vähemalt 12 nädala jooksul). Arvestades uuringute põhjal näidatud omalizumabi eeldatavat väga head efekti kroonilise urtikaaria remissiooni saavutamisele, 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;

Kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidele, kellel seniste raviskeemidega ei ole saavutatud remissiooni, on omalizumab ravi rakendamine äärmiselt oluline nii kliinilise kui ka sotsiaalmajandusliku olukorra parandamiseks. Selgelt piiritletud näidustused ja tervishoiuteenuse kriteeriumide jälgimine ekspertkomisjoni poolt välistavad ravimite väärkasutamise.

4.6.patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi soo, rahvuse jms mõju ravisoostumusele ja/või ravitulemustele on prognoosimatu. Raviefekt ei ole ravialustamisel ennustatav, mistõttu on soovitatav ravi efekti hinnata peale 16 nädalast ravi.

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:

Andmed kroonilise spontaanse urtikaaria levimuse kohta on väga piiratud. Varasematele rahvusvahelistele uuringutele tuginedes esineb kroonilist spontaanset urtikaariat hinnanguliselt 0.5-1.0% üldrahvastikust (1-3). Haiguse levimusandmed riigiti on väga varieeruvad, ning seetõttu tuginedes olemasolevate uuringute tulemustele võiks Eestis eeldada kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiente 500-5000 patsienti. Valdav osa antud patsientide kaebustest on esmavaliku ravimitega adekvaatselt kontrollitavad.

Eestis puudub statistika urtikaaria esinemissageduse kohta, veel vähem on teada senisele ravile allumatu kroonilise urtikaaria vormi kohta. Teenuse taotleja lähtub hetkel talle teadaolevatest potentsiaalselt ravi vajavate patsientide arvust ning tuginedes teiste riikide andmetele võiks eeldada

ravivajadust aastas keskmiselt 15-20 patsiendile. Haiguse levimusandmetele tuginedes võib eeldada mõningast haigete üldarvu juurdekasvu.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t*2016	Patsientide arv aastal t+1 2017	Patsientide arv aastal t+2 2018	Patsientide arv aastal t+3 2019
1	2	3	4	5
L50.1, L50.8 ja L50.9	16	16	18	18

*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2.teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:
Arvestades ühele patsiendile keskmiselt 6 ravi protseduuri (4-8) neljanädalase intervalli järelt ning raviannusest 300mg, siis prognoosime järgnevat teenusemahtu:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t* 2016	Teenuse maht aastal t+1 2017	Teenuse maht aastal t +2 2018	Teenuse maht aastal t +3 2019
1	2	3	4	5
L50.1, L50.8 ja L50.9	96x300mg	96 x 300mg	108 x 300mg	108 x 300mg

Samas arvestades eeldatavat täielikku remissiooni valdaval osal patsientidest, siis tõenäoliselt lähiaastatel olulist teenuse üldarvu kasvu eeldada ei ole.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1.teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);
Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorses) protseduuride toas eriarsti vastuvõtu raames (3002, 3004). 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;

Omalizumab on ettenähtud ainult subkutaanselt manustamiseks meditsiinipersonali poolt. Nii omalizumabi süstelahuse pulber kui ka lahusti on ühekordselt kasutatavates viaalides. Süstelahuse ettevalmistuse kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes. Süsted tehakse subkutaanselt käe deltalihase piirkonda. Kui mingil põhjusel ei ole süste tegemine deltalihase piirkonda võimalik, saab alternatiivina süstida ka subkutaanselt reiepiirkonda. Esmase süsti järgselt on soovitatav patsienti jälgida 2 tunni jooksul, järgnevate süstide korral kuni 1 tunni jooksul.

6.3.teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Teenuse osutamine peaks toimuma (ambulatoorselt) eriarsti vastuvõtu raames (3002, 3004). Ravimi ettevalmistuse ja ravi protseduuri kohta on täpsed juhised toodud ravimiomaduste kokkuvõttes.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1.teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);
Raviteenust võib osutada regionaal- või keskhaiglates, kus on kroonilise spontaanse urtikaaria diagnoosimise ja ravi kogemusega spetsialist (allergoloog-immunoloog, dermatoloog, lastearst).

7.2.infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;
Raviteenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on vastavates asutustes (kesk- ja reigionaalhaiglates) olemas.

7.3.personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust.</i>
7.4.minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Raviteenuse maht ja osutatav kvaliteet ei ole omavahelises seoses.</i>
7.5.teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Tervishoiu asutustes on olemas valmisolek antud teenuse osutamiseks.</i>

8. Kulutõhusus
8.1.teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Soovitav raviteenuse hind: Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg - 2.75 EUR Seega ühe täiskasvanud patsiendi ühe raviprotseduuri hind on 300mg x 2.75 EUR = 825 EUR.</i>
8.2.teenuse osutamisega kaasnevate 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; <i>Kroonilise urtikaaria puhul kasutatavad ravimid on kantud soodusravimite loetellu 50% soodustusega: antihistamiinikumid, antileukotrieeniretseptorite antagonistid, tsüklosporiin A, süsteemsed glükokortikosteroidid. Ravimkasutuses suurenenud kulutusi ette ei ole näha, pigem on eeldada omalizumabi ravi foonil ja järgselt nii teenuste kui soodusravimite kasutamise olulist vähenemist.</i>
8.3.ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>Ravi lühendab töövõimetuse perioodi.</i>
8.4.patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>Seoses ravimi manustamisega raviasutuses, jääb patsiendi kanda transpordikulu raviasutusse. Muud patsiendipoolsed kulutused puuduvad. Vähenevad kulutused regulaarselt ja/või ägenemiste korral kasutatavatele soodusravimitele.</i>

9. Omaosalus
9.1.hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Ravimi kõrgest hinnast tulenevalt puudub patsiendil võimalus raviteenuste eest tasumiseks.</i>

10. Esitamise kuupäev	30.12.2014
11. Esitaja nimi ja allkiri	Krista Ress /digitaalselt allkirjastatud/

12. Kasutatud kirjandus
1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. <i>Allergy</i> . 2014;69:868-887. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24785199
2. Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T. Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. <i>J Dtsch Dermatol Ges</i> . 2013;11:971-978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034140
3. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the

- management of chronic urticaria and angio-oedema. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:631-650.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456211>
4. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Giménez-Arnau A, Bousquet PJ, Buosquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA2LEN task force report. *Allergy*. 2011;66:317-330.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21083565>
 5. Toubi K, Kessel A, Avshovich N, Bamberger E, Sabo E, Nusem D. Clinical and laboratory parameters in predicting chronic urticaria duration: a prospective study of 139 patients. *Allergy*. 2004;59:869-873.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15230821>
 6. Lewis V, Finlay A. 10 years experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004;9:169-180.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15083785>
 7. Staubach P, Dechene M, Metz M, Magerl M, Siebenhaar F, Weller K, et al. High prevalence of mental disorders and emotional distress in patients with chronic spontaneous urticaria. *Acta Derm Venereol*. 2011;91:557-561.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21597672>
 8. Kapp A, Demarteau N. Cost effectiveness of levocetirizine in chronic idiopathic urticaria: a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2006;26:1-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17163229>
 9. Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2013;45:47-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674016>
 10. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:481-488.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085572>
 11. Kaplan AP. Therapy of chronic urticaria: a simple, modern approach. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112:419-425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24656924>
 12. Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong D, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:567-573.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21762974>
 13. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013;368:924-935.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432142>
 14. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:101-109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23810097>
 15. Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE againsts thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:202-209.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636116>
 16. Metz M, Ohanyan T, Church M, Maurer M. Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci*. 2014;73:57-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24060603>
 17. Labrador-Horillo M, Valero A, Velasco M, Jáuregui I, Sastre J, Bartra J, et al. Efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria refractory to conventional therapy: analysis of 110 patients in real-life practice. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13:1225-1228.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875845>
 18. Makris M, Maurer M, Zuberbier T. Pharmacotherapy of chronic spontaneous urticaria. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14:2511-2519.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24195758>
 19. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-1277.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24766875>

20. McCormack PL. Omalizumab: a review of its use in patients with chronic spontaneous urticaria. *Drugs* 2014;74:1693-1699.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217402>