

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral</i>
Taotluse number	1152

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotluse p 3.1. adalimumabravi näidustuseks toodud tingimused [supuratiivse hidradeniidi (HS) kriteeriumitel põhinev diagnoos, mõõduka või raske haigusvormi esinemine, haigus on resistentne eelnevatele konventsionaalsetele ravimeetoditele] on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud.

Kriteeriumina võiks veel lisada konventsionaalsete ravimite talumatuse (1).

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Subkutaanselt manustatava adalimumabi toimet HS puhul on võrreldud platseeboga 4 randomiseeritud topetpimedas II-III faasi uuringus, mis on ka taotluses esitatud (2-5).

Esimesse, 12 nädalat väldanud uuringusse (2) haarati 21 patsienti, kellest 15 sai adalimumabi ja 6 platseebot. Adalimumabi annused olid madalad: esimene 80 mg ja edaspidi 40 mg iga 2 nädala tagant. Sartoriuse skooris¹ ilmnis rühmade vahel statistiliselt oluline erinevus 6., aga mitte enam 12. ravinädalal.

Teises, 16-nädalases uuringus (3,6) randomiseeriti 154 HS põdevat patsienti 3 rühma. Adalimumabi kõrge annuse (algselt 160 mg, 2 nädalat hiljem 80 mg ja alates 4. nädalast 40 mg nädalas) rühmas saavutas oluliselt rohkem patsiente kliinilise ravivastuse² kui adalimumabi madalas annuses (algannus 80 mg ja edaspidi 40 mg iga 2 nädala tagant) ja platseebot saanud patsientide seas (vastavalt 17,6%, 9,6% ja 3,9%; $p=0,022$).

Teiseste tulemitena hinnati (1):

- a) valuskoori vähenemist VAS alusel neil, kellel see oli enne ravi olnud vähemalt 10 mm. Kliiniliselt relevantne valu vähenemine 16. nädalaks oli kõrge annuse puhul 47,9% patsientidest vs. platseebogrupi 27,1% (erinevus 20,4%; CI 1,2...39,7%).*
- b) DLQI skoori³, mis 16. nädalaks oli vastavalt annusest sõltuvalt paranenud 6,3, 3,2 ja 2,3 punkti võrra ($p=0,001$; kõrge annuse grupp vs. platseebogrupp).*

¹ Sartoriuse skoor on haigusspetsiifiline instrument hindamaks HS aktiivsust ning selle peamiseks parameetriks on üksikute põletikuliste sõlmede/ sõlmekeste ja fistulite hulk ning ulatus piirkonniti. (7)

² Kliiniliseks ravivastuseks loeti PGA (Physician's Global Assessment) skoori 0, 1 või 2 ning paranemist vähemalt 2 astme võrra võrreldes ravieelsega.

³ DLQI (Dermatology Life Quality Index) on küsimustik, mis mõõdab nahahaiguse mõju patsiendi elukvaliteedile.

Sama uuringu patsientide alagrupi (n=132) andmete põhjal on tehtud post hoc analüüs rakendades uut haigusspetsiifilist instrumenti HiSCR⁴ (8). Annusest sõltuvad tulemused sarnanesid esimesele analüüsile. Statistiliselt oluliseks kujunes HiSCR saavutanute osakaalu erinevus just Hurley II staadiumis haigusega patsientidel. Haiguse staadiumist sõltumata oli HiSCR saavutamiseni kulunud aeg suurema ravimiannuse korral samuti oluliselt lühem.

PIONEER I (4) ja PIONEER II (5) uuringud on lõppenud, aga nende tulemused on veel täielikult avaldamata. Need sarnase ülesehitusega uuringud hõlmasid kokku 633 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saamaks kas kõrge annuses adalimumabi või platseebot. HiSCR saavutas 12. ravinädalaks vastavalt 48,1% ja 58,9% adalimumabravi rühma patsientidest (platseeborühmades vastavalt 26% ja 27,6%). Kohandatud keskmine erinevus PIONEER I uuringus 15,9% (CI 5,3-26,5) ja PIONEER II 31,5% (95% CI 20,7-42,2).

Kvaliteedilt kuuluvad adalimumabi kliinilised uuringud HS ravis tõendusühiste (B) hulka.

2.2. ravijuhiste järgi;

Euroopa supuratiivse hidradeniidi ravijuhise järgi on adalimumab tõhus ravim mõõduka või raske haigusvormi puhul ning parandab patsientide elukvaliteeti (1).

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

HS puhul pikaajalise adalimumabravi andmed hetkel puuduvad. Adalimumabravil puuduvad ka nõ õlg-õla kõrval võrdlusuuringud HS ravi alternatiividega (toodud hinnangu punktis 3).

12-16 nädala jooksul on adalimumabravi oodatavateks tulemusteks:

- a) patsientide elukvaliteedi paranemine,
- b) patsientide töövõimetus ja sotsiaalmajanduslike probleemide vähenemine,
- c) valu vähenemine,
- d) haiguse raskusastme paranemine,
- e) patsiendi ettevalmistamine kuratiivseks kirurgiliseks raviks (1).

Uuringutes on kasutatud asjakohaseid tulemusnäitajaid ja instrumente:

- a) nahahaiguste puhul on DLQI skoor elukvaliteedi üldaktsepteeritud mõõdikuks;
- b) valu mõõdikuna on VAS laialdaselt kasutusel;
- c) HS paranemise mõõdikuna on hiljuti kasutusele võetud HiSCR, mis on reprodutseeritav, mille väärtus on patsiendi jaoks tähendusrikas ning mis on varasematest instrumentidest (Sartoriuse skoor, Hurley staadium, PGA) tundlikum põletikuliste elementide paranemise osas (9,10).

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Kliinilistes uuringutes ei ole adalimumabil HS ravis leitud uusi või sagedamini esinevaid kõrvaltoimeid võrreldes kasutamisega muudel näidustustel. Taotluses on tähtsamad kõrvaltoimed ja nende käsitlemine ära toodud.

⁴ HiSCR (Hidradenitis Suppurativa Clinical Response) defineeritakse kui abstsesside ja põletikuliste sõlmekete koguarvu vähenemist vähemalt 50% võrra, kui abstsesside arv ega dreeneerivate fistlite hulk ei suurene.

Adalimumab on raseduse ja rinnaga toitmise ajal vastunäidustatud, aga raseduse katkestamine ei ole obligatoorne. Rasestumise ja selle säilitamise soovi korral tuleb adalimumabravi katkestada.

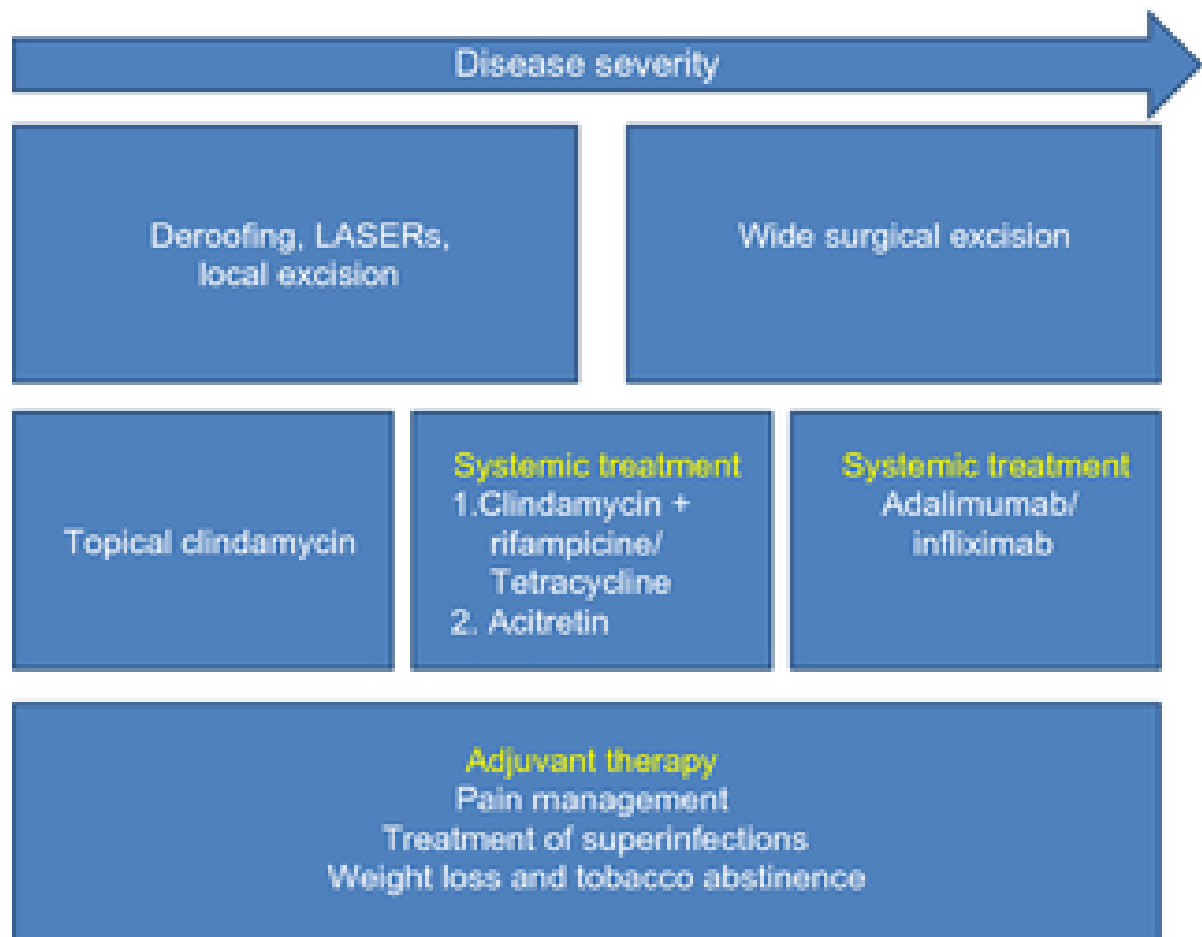
2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Taotluses esitatud tingimused on asjakohased. Ravimi kõrge hinna tõttu võiks otsuse adalimumabravi alustamise kohta langetada dermatoveneroloogidest koosnev konsiilium.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Taotluses ei ole välja toodud kõiki alternatiivseid raviviise.

Haiguse kõigis staadiumeis tuleb pöörata tähelepanu valuravile, elustiili alastele nõuannetele, psühhosotsiaalsele toetamisele ja haiguskollete sidumistele. Lisaks sellele korraldatakse haiguse kulu muutmisele või ägeduse vähenemisele suunatud ravi, mis sõltub haiguse raskusastmest (1):



Eestis on HS ravivõimalused väga piiratud.

- *Toopiline klindamütsiin on näidustatud lokaliseeritud (Hurley I st) või kergema II staadiumi haigusega patsientidele. Kliinilistes uuringutes on kasutatud 3 kuud ja ohuks on resistentsete bakteritüvede kujunemine.*
- *Tõsiste ägenemiste ning ravile halvasti alluvate sõlmekeste ja siinustraktide raviks kasutatakse koldeiseseid triamtsinooloni süste. Vastunäidustuseks on kahtlus bakteriaalsele infektsioonile. Tüsistusteks: atroofia, pigmentatsioonihäired, teleangiiektaasiad, superinfektsioonid. Randomiseeritud uuringud puuduvad.*
- *Ägenemiste puhul on kasutusel ka süsteemne kortikosteroid, mida kõrvaltoimete ohu tõttu siiski pikaajaliselt kasutada ei saa ja vajab üleminekut mõnele teisele põletikuvastasele või immuunsupresseerivale ravimile. Randomiseeritud uuringud puuduvad.*
- *P.o. dapsoon on II rea ravim haiguse I ja II staadiumi korral. Vastunäidustused: G6PD defitsiit, allergia sulfoonamiididele, raske aneemia, äge porfüüria, rinnaga toitmine. Võimalikud kõrvaltoimed: hemolüüs, hemolüütiline aneemia, methemoglobineemia, hüperseniitiivsündroom, agranulotsütoos, perifeerne neuropaatia, nefrootiline sündroom, psühhoos, hepatiit, meestel fertiilsuse vähenemine.*

Dapsoon pole Eestis registreeritud ravim, seda müüakse erialaseltsi taotluse alusel.

- *Atsitretiin on näidustatud HS kõigis staadiumites. Atsitretiin on teratogeenne ning evib olulisi koostoimeid mitmete ravimitega. Kõrvaltoimed: retinoiddermatiit, juuste väljalangus, halvenenud öine nägemine, diislipemia, pea- ja liigesvalu, kontsentreerumishäired, depressioon, väsimus.*

Atsitretiin on patsiendile sageli kättesaamatu kõrge hinna tõttu.

- *Kirurgiline ravi. Eestis tehakse nõ konventsionaalset kirurgilist ravi: üksikute lesioonide ekstsisiooni (haiguse I-II staadiumis) või kogu piirkonna laialdast ekstsisiooni koos nahaplastikaga või ilma.*

Euroopa ravijuhistes (1) soovitatud ravimite ei ole Eestis kättesaadavad: paikne resortsinoolkreem, p.o. tetratsükliin, rifampitsiin, tsinkglükonaat ning bioloogilistest ravimitest infliksimab.

Kirurgilise ravi meetoditest pole haigekassa teenuste nimekirjas deroofig'ut ega CO₂ laserravi.

4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Vastatud punktis 2.2.

Eestis pole tarvis kohalikku ravijuhist välja töötada.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Taotluses esitatud andmed on adekvaatsed.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Taotluses toodud teenuse tegevuste kirjeldused on asjakohased.

Valmisoleku korral võib patsient pärast õige süstimistehnika omandamist adalimumabi ise süstida, kui arst seda lubab ning vajadusel on tagatatud meditsiiniline jälgimine.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

HS haigestumuse ja levimuse uuringud Eestis puuduvad, mistõttu on raske täpselt prognoosida teenust vajavate patsientide arvu. Mujal läbi viidud populatsioonipõhised uuringud on toonud levimuseks 0,05-2% (11).

2006-2015 aastail on haigekassa raviarvetel esitatud HS esmadiagnoosina (RHK-10 järgi kood L73.2 +) keskmiselt 223 patsiendil aastas (sh esineb langustendents).

Kuna HS diagnoosimiseks patognoomiline test või tunnus puudub, võib see number olla eksitav – ühelt poolt pole teada, mis erialade arstid ja milliste nähtude puhul seda diagnoosikoodi kasutavad ja teisalt on arstkonna seas HS alane teadlikkus madal kogu maailmas.

Uuringute põhjal esineb haiguse II-III staadium 32% patsientidest, mis eeltoodud numbreid arvestades teeb 71 juhtu aastas. Neist hinnanguliselt 50-70% võiks abi saada atsitreiinravist ja ülejäänuil (24-36 patsienti aastas) võiks vaja minna bioloogilist ravi.

Minu erialast praksist arvestades jääb kahtlus, et eeltoodud numbrid pigem ülehindavad haigestumust Eestis ning 15-25 patsienti aastas võib olla täiesti adekvaatne hinnang teenuse vajadusele.

Esimesel ravikuul kulub 280 mg (seitse 40-milligrammist pakendit) ja igal järgneval nädalal üks 40-milligrammine pakend adalimumabi.

Kõigi HS ravis kasutatavate ravimite katkestamisel enamikul patsientidest haigus ägeneb mõne aja möödudes, mistõttu tuleb medikamentooset ravi teha pikaajaliselt või läbi viia kuratiivne kirurgiline ravi.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Pole teada, et patsiendi isikupära mõjutaks ravi tulemusi.

Naispatsiendid peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni adalimumabravi ajal ja 5 kuu vältel pärast ravi lõppu.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

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

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluse punktis 7 toodud nõuded on adekvaatsed.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotluse punktides 3.6 ja 3.7 esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

HS ravi adalimumabiga on ambulatoorne ning seda viib läbi dermatoveneroloog.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotluse punktis 8.1. toodud andmed peegeldavad ravimi kulu õigesti.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral</i>	
Ettepaneku esitaja	<i>Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts</i>	
Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	<i>B</i>	
Senine praktika Eestis	<i>HS patsientide ravi võimalused on mitterahuldavad.</i>	<i>HS ravimid on kas väheefektiivsed (eriti II-III staadiumi jaoks), sagedaste kõrvaltoimetega või mitte kättesaadavad. Säästvamad efektiivse kirurgilise ravi protseduurid pole kättesaadavad.</i>
Vajadus	<i>15-25 patsiendile aastas on ilmselt adekvaatne hinnang.</i>	
Muud asjaolud	<i>Ravi oodatavad tulemused on: *patsientide elukvaliteedi paranemine, *patsientide töövõime ja sotsiaalmajanduslike probleemide vähenemine, *valu vähenemine, *haiguse raskusastme paranemine, *patsiendi ettevalmistamine kuratiivseks kirurgiliseks raviks.</i>	
Kohaldamise tingimuste lisamine	<i>Ravi alustamise otsuse teeb dermatoloogidest koosnev konsiilium.</i>	<i>Soovitus tuleneb ravimi kõrgest hinnast.</i>

13. Kasutatud kirjandus

1. Zoubolis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:619
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.12966/abstract>
2. Miller I et al. A double-blind placebo-controlled randomized trial of adalimumab in the treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2011;165:391
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2011.10339.x/abstract>
3. Kimball AB et al. Adalimumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:846
<http://annals.org/article.aspx?articleid=1485309>
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01468207?term=%22adalimumab%22+AND+%22hidradenitis%22&rank=1§=X01256>
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01468233?term=%22hidradenitis%22+AND+%22adalimumab%22&rank=2>
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00918255?term=adalimumab+AND+hidradenitis&rank=3§=X70156>
7. Sartorius K, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161:831
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09198.x/abstract>
8. Kimball AB et al. 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* 2016;30:989
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.13216/abstract>
9. Kimball AB et al. Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HiSCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment. *Br J Dermatol* 2014;171:1434
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13270/abstract>
10. Ingram JR et al. Development of core outcome sets in hidradenitis suppurativa: systematic review of outcome measure instruments to inform the process. *Br J Dermatol* version of Record online: 2 MAY 2016 DOI: 10.1111/bjd.14475
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.14475/abstract>
11. Jemec GB, Kimball AB. Hidradenitis suppurativa: epidemiology and scope of the problem. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:S4
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962215020009>